المحتويات

مركز تعريب العلوم الصحية

أساسيات علم المناعة الإكلينيكية

تأليف : د. هيلين شابل، د. مانسل هيني، د. سراج مسباح، د. نيل سنودن

ترجمة : د. نائل بازركان

مراجعة : مركز تعريب العلوم الصحية



سلسلة المناهج الطبية العربية

المحتويات

الفصل الأول

المكونات الأساسية

البنية والوظيفة

1-1 مقدمة

تطورت الجملة المناعية كوسيلة دفاعية ضد الأمراض المعدية (العدوائية). إذا لم يعالج الفرد مُعوز الاستجابات المناعية فإنه يتعرض للعداوى في الحياة الباكرة. ولذلك هناك ضغط تطوري انتقائي لجملة مناعية كفؤة. تتكون الاستجابة المناعية من جزأين: استجابة نوعية لمستضد معين وازدياد غير نوعي لتأثير تلك الاستجابة. لأجل الاستجابة النوعية، هناك استجابة أسرع و أضخم في المرة الثانية التي يُقابل فيها مستضد معين؛ يتوفر المردود بواسطة ذاكرة الاستجابة المناعية النوعية البدئية.

تقسم الاستجابات المناعية النوعية إلى استجابات خِلطية وخلوية. تتسبب الاستجابات الخِلطية (Humoral) في تولد ضد يتفاعل مع مستضد معين. والأضداد كلها عبارة عن بروتينات متشابهة البنيات، تعرف بشكل جماعي بالجلوبولينات المناعية (Immunoglobulins-Ig). يمكن لهذه الأضداد أن تُنقل بشكل سلبي إلى فرد آخر بحقن المصل. و بالمقارنة فإن المناعة الخلوية يمكن نقلها فقط بواسطة الخلايا. وأفضل الأمثلة على الاستجابات المناعية الخلوية هو الرفض لطعم عضو ما بواسطة الخلايا اللمفانية وداء الطعم حيال الثوي (Graft-versus-host disease) (حيث تهاجِم الخلايا المنقولة متلقياً منقوص المناعة).

تم إيضاح الدور الحيوي الذي تلعبه اللمفاويات في كلا نمطي الاستجابة المناعية من قبل جوانز (Gowans) الذي قام بتقنية (Cannulate) ونزح (Drain) القنوات الصدرية للجرذان للحصول على تجمع خلوي يحتوي أكثر من 95٪ من اللمفاويات. و أظهر أن هذه الخلايا يمكن أن تنقل كلا إمكانيتي صنع الضد وكذلك رفض الطعوم الجلدية. أثبت نقل الاستجابات المناعية هذا بقوة أن اللمفاوية هي الخلية المفتاحية المكتنفة في كلا نمطي الاستجابات المناعية النوعية.

تم إثبات الفصل بين المناعة الخلِطية و الخلوية بناء على التجارب في الحيوانات ودراسة الإنسان معوز المناعة. إن الحيوانات (بما في ذلك الإنسان) المتعرضة لاستئصال التوتة أو انعدامها الخِلقي لديها اعتلال واضح في رفض الطعم و لكنها قادرة على صنع بعض الاستجابات الضدية (الجدول 1-1). وبالمقابل، فإن الأطفال العاجزين عن صنع الأضداد يستطيعون أن يرفضوا الطعوم ويبدون قادرين على التعامل مع العديد من العداوى الڤيروسية والفطرية بشكل

سوي. إذا تمت إزالة العضو اللمفاني المذرقي (Cloacal)، المعروف باسم جراب فابريشيوس (Bursa of Fabricius)، من الكتاكيت عند الفقس، تفقد الطيور القدرة على صنع استجابة ضدية مع احتفاظها بالقدرة على رفض الطعوم. إن دور الجراب هو معالجة اللمفاويات المنتجة للضد. لا تملك الثدييات عضواً مكافئاً للجراب؛ وبدلاً عن ذلك يقوم كبد الجنين ونقي العظم لدى البالغ بهذه الوظيفة.

(الجدول 1-1): البينات الدالة على أن الاستجابات الخِلطية والمتواسطة خلوياً ناجمة عن أنماط مختلفة من الخلايا

التجربة/الحالة	الاستجابة الضدية الخلطية	الاستجابة المتواسطة خلوياً (الخلية التائية)
ـ الحيوان السوي السليم	+++	+++
ـ استئصال التوتة	+	−
ـ الفأر (العادي) منعدم التوتة	+	−
ـ الإنسان منعدم التوتة (دي جورجي)*	+	−
ـ استصال الجراب (الدجاج)	−	+++
ـ الإنسان ناقص جاماجلوبولين الدم*	±	+++

** انظر الفصل الثالث.*

بما أن الاستجابات المناعية الخلوية معتمدة على توتة سليمة، فإن اللمفاويات المسؤولة تعرف بالخلايا (التائية) المعتمدة على التوتة (Thymus-dependent (T) cells). و بشكل مشابه، فإن اللمفاويات المنتجة للأضداد، و المعتمدة على مكافئ الجراب (نقي العظم)، تُعرف بالخلايا البائية (B cells). تنضج الخلايا البائية استجابة للتنبيه المستضدي إلى الخلايا البلازمية المفرزة للأضداد. تم إثبات السبل التطورية لكلا النمطين الخلويين بشكل متساو (الشكل 1-1).

للاستجابة المناعية طورين اثنين:

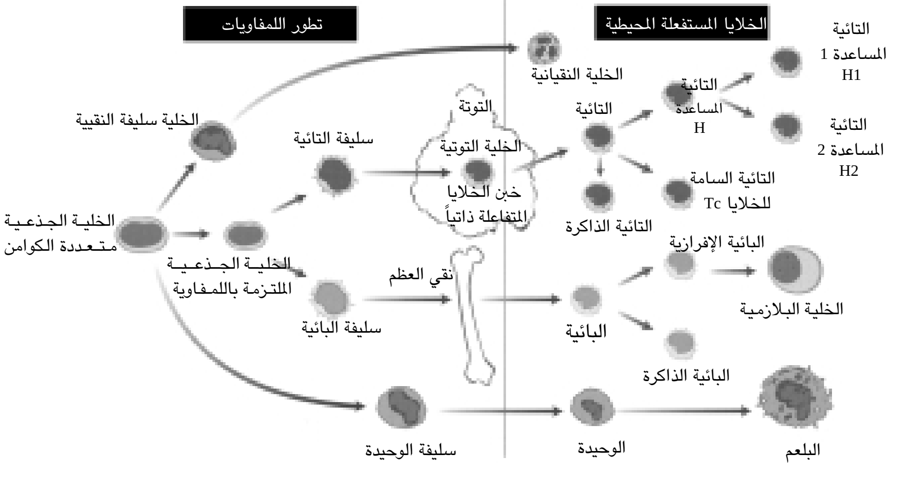
1- طور التعرف (Recognition)، الذي يكتنف الخلايا المقدمة للمستضد (بما في

ذلك الخلايا البائية) واللمفاويات التائية، حيث يتم تمييز المستضد على أنه غريب.

2- الطور المستفعل، حيث تقوم الأضداد (منتجات الخلية البائية) واللمفاويات التائية المستفعلة بالتخلص من المستضد.

2-1 الجزيئات المفتاحية:

تلعب أنماط عديدة من الجزيئات أدواراً حيوية في الاستجابات المناعية. المستضدات هي مواد تحرض استجابة مناعية. الأضداد ليست فقط المستقبلات السطحية للخلايا البائية التي تتعرف على المستضدات النوعية، ولكن حالما يتم تفعيل الخلايا البائية الملائمة وتتمايز إلى خلايا بلازمية، تُفرز الأضداد أيضاً في الدم و سوائل الجسم بكميات ضخمة لكي تمنع ذلك المستضد من إحداث الضرر. للخلايا التائية مستقبلات مشابهة للتعرف على المستضدات، والمعروفة بمستقبلات الخلية التائية. توفر جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) سبلاً للتعرف الذاتي وتلعب أيضاً دوراً أساسياً في وظائف اللمفاويات التائية المستفعلة. غالباً ما تكون الآليات المستفعلة معتمدة على رسائل من الخلايا البادئة أو المنظمة؛ تُعرف الوسائط الذوابة التي تحمل الرسائل بين الخلايا بالإنترلوكينات (Interleukins) أو السيتوكينات (Cytokines).



(الشكل 1-1): تطور الأنماط المختلفة من اللمفاويات من خلية جذعية متعددة الكوامن (Pluripotential) في نقي العظم

1-2-1 المستضدات:

المستضدات قادرة على تحريض استجابة مناعية ما والتفاعل مع المنتجات المناعية. وهي تتفاعل مع كل من مستقبلات تعرّف الخلية التائية ومع الأضداد. قد يملك الجزيء المستضدي محددات مستضدية متعددة (حواتم:Epitopes)؛ يمكن أن ترتبط كل حاتمة مع ضد مستقل، ولذلك يمكن لجزيء مستضدي مفرد أن يحرض جزيئات ضدية عديدة بمواضع ارتباط مختلفة.لا تستطيع بعض الجزيئات منخفضة الوزن الجزيئي، والمدعوة النواشب (Haptens)، أن تحرض بنفسها استجابة مناعية، بالرغم من أنها تستطيع أن تتفاعل مع الأضداد الموجودة. تحتاج مثل هذه المواد لأن تُقرن مع جزيء حامل لكي تمتلك حواتم كافية لكي تكون مستضدية. قد يكون هذا الحامل بروتيناً (ذاتياً) للثوي بالنسبة لبعض المواد الكيميائية،مثل الأدوية. إن البنية الثالثية، و كذلك متوالية الأحماض الأمينية مهمة في تحديد الاستضداد. الشحوم النقية ليست مستمنعة (Immunogenic) وكذلك فإن الأحماض النووية هي مستضدات ضعيفة أيضاً.

تقسم المستضدات بشكل اصطلاحي إلى مستضدات معتمدة على التوتة وأخرى مستقلة عنها. تحتاج المستضدات المعتمدة على التوتة إلى مساهمة الخلايا التائية لتحريض إنتاج الأضداد؛ و كأمثلة على ذلك أغلب البروتينات والخلايا الحمراء الغريبة. لا تحتاج المستضدات المستقلة عن التوتة إلى تعاون الخلايا التائية لإنتاج الأضداد؛ بل تنبه اللمفاويات البائية النوعية مباشرة بموجب قدرتها على الربط المتصالب لمستقبلات المستضد على سطح الخلية البائية، منتجة أضداد الجلوبولين المناعي M والجلوبولين المناعي G2 و محرضة الذاكرة المناعية الضعيفة. تتضمن مثل هذه المستضدات عديدات السكاريد الجرثومي (التي يتم العثور عليها في جدران الخلية الجرثومية). الذيفان الداخلي (Endotoxin) هو مستضد آخر مستقل عن التوتة، لا يسبب تفعيل الخلية البائية النوعية وإنتاج الأضداد فحسب، ولكنه يعمل كمنبه للخلية البائية متعددة النسائل أيضاً.

يمكن لعوامل أخرى عدا الخواص الداخلية للمستضد أن تؤثر أيضاً على نوعية الاستجابة المناعية (الجدول 1-2). تُعرف المواد التي تُحسِّن الاستجابة المناعية لمستضد منفصل بالمساندات (Adjuvants). نوقش استخدام المساندات في الإنسان في الفصل السابع.

1-2-2 الضد:

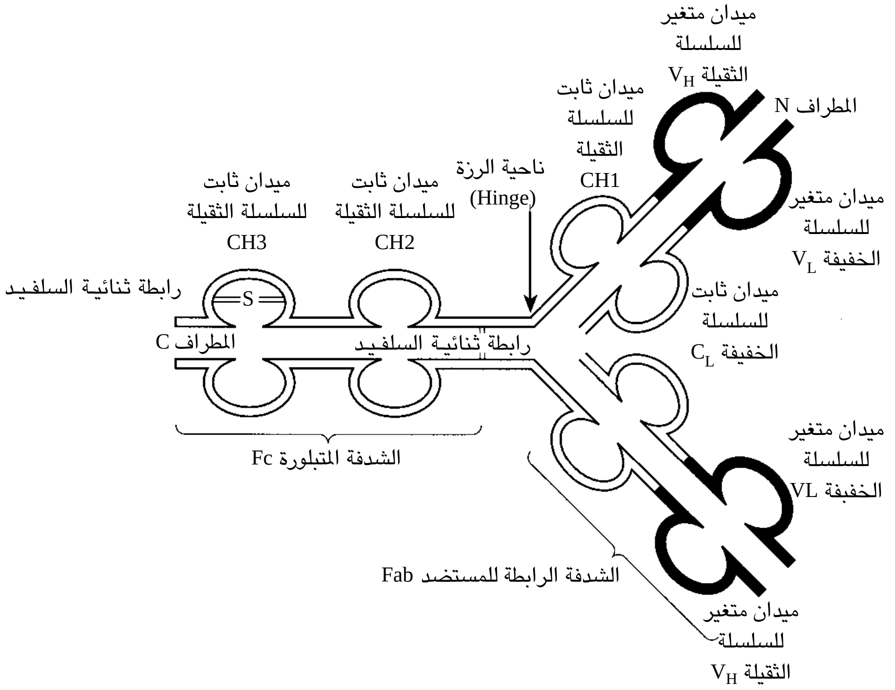
عرضت البنية الأساسية للضد في (الشكل 1-2). يملك الضد بنية رباعية السلاسل: سلسلتان ثقيلتان متماثلتان (H) (الوزن الجزيئي 50 كيلو دالتون) وسلسلتان خفيفتان متماثلتان (L) (الوزن الجزيئي 25 كيلو دالتون). شكلت كل سلسلة من ميادين (جمع ميدان) (Domains) من حوالي 110 حمض أميني مثبتة مجتمعة في عروة برابطة ثنائية السلفيد بين ثمالتين (Residues) من السيستيين في السلسلة. تمتلك الميادين نفس البنية الأساسية و مناطق متعددة من التشابه في متواليات أحماضها الأمينية.

إن ميادين المطراف (Terminal) الأميني (N) للسلاسل الثقيلة والخفيفة تتضمن المقر الرابط للمستضد. تختلف متواليات الحمض الأميني لميادين المطراف (N) هذه بين الجزيئات الضدية المختلفة و تُعرف بالنواحي المتغيرة (V). تتوضع أغلب هذه الاختلافات في ثلاث مناطق مفرطة التغير من الجزيء، كل منها تحوي ثمالات بطول 6-10 أحماض أمينية. تجتمع هذه النواحي مفرطة التغير في كل سلسلة في الجزيء المنطوي لكي تشكل مع نظائرها على الزوج الآخر من السلاسل الثقيلة والخفيفة، المقر الرابط للمستضد. إن بنية هذا الجزء من جزيء الضد فريدة لذلك الجزيء وتُعرف بمحددة الاختلاف النمطي الذاتي (Idiotypic determinant). يمكن صنع حوالي $(10)^6$-$(10)^7$ من الجزيئات الضدية المختلفة، في أي فرد، بواسطة $(10)^3$من النواحي المتغيرة للسلسة الثقيلة المختلفة المرتبطة مع $(10)^3$ من النواحي المتغيرة للسلاسل الخفيفة المختلفة.

(الجدول 1-2) العوامل التي تؤثر على الاستجابة المناعية لمستضد ما، أي استمناعه (Immunogenicity)

1- طبيعة الجزيء	ـ المحتوى البروتيني ـ الحجم ـ الذوبانية
2- الجرعة	ـ الجرعة المنخفضة + ← ألفة مرتفعة للضد و نوعية محدودة ـ الجرعة المتوسطة +++ ← ألفة مختلطة للضد ونوعية عريضة ـ الجرعة المرتفعة ← التحمل
3- طريق الدخول	ـ الحقن داخل الأدمة،الحقن العضلي، الحقن تحت الجلد ← العقد اللمفية الناحية ـ الحقن الوريدي ←الطحال ـ الفموي ← لويحات باير ـ الاستنشاق ← النسيج اللمفاني القصبي
4- إضافة مادة ذات تأثيرات مؤازرة	مثل: المساندات، المستضدات الأخرى
5- العوامل الجينية للحيوان المتلقي	ـ الاختلافات النوعية ـ الاختلافات الفردية

الجزء الذي يلي الناحية المتغيرة V من جزيء الضد هي الناحية الثابتة C (الشكل 1-2). المكونة من ميدان واحد في سلسلة خفيفة (CL) ومن ثلاثة أو أربعة ميادين في سلسلة ثقيلة (CH). هناك نمطان بديلان من الناحية الثابتة للسلسلة الخفيفة CL يعرفان بـ كابّا κ و لامبدا λ؛ يملك جزيء الضد إما سلسلتي كابا أو سلسلتي لامبدا، و لاتشترك واحدة من كل نوع في جزيء واحد مطلقاً. و من بين كل الأضداد في الفرد البشري فإن 60٪ تقريباً تحوي سلاسل كابّا و 40٪ تحوي سلاسل لامبدا الخفيفة. لا توجد اختلافات معروفة في الخواص الوظيفية بين سلاسل كابّا و لامبدا الخفيفة. وبالمقابل هناك أنماط مختلفة محتملة متعددة لميدان الناحية الثابتة للسلسلة الثقيلة CH، مع اختلافات وظيفية مهمة لكل منها (الجدول 1-3). تحدد السلسلة الثقيلة الصنف (النمط الإسوي) للضد والوظيفة الفيزيولوجية المطلقة لجزيء الضد المعين (الجدول 1-3). حالما يتفاعل المقر الرابط للمستضد مع مستضده، فمن المحتمل أن يتعرض الجزيء لتغير في هيئة سلاسله الثقيلة لكي تأخذ دوراً في التفاعلات المستفعلة، اعتماداً على صنف الجزيء (الجدول 1-3).



(الشكل 1-2): البنية الأساسية لجزيء الجلوبولين المناعي، يتم تثبيت شكل الميادين بواسطة روابط ثنائية السلفيد، بالرغم من إظهار واحدة فقط.

C_{H1-3} = ميادين ثابتة للسلسلة الثقيلة

C_L = ميدان ثابت للسلسلة الخفيفة

V_H = ميدان متغير للسلسلة الثقيلة

V_L = ميدان متغير للسلسلة الخفيفة

(الجدول 3-1): أصناف الجلوبولينات المناعية و وظائفها

البنية الجزيئية					الوظائف			
النمط الإسوي	السلسلة الثقيلة	عدد الميادين الثابتة H	الهيئة* (الوزن الجزيئي، كيلو دالتون)	تثبيت المتممة#	عبور المشيمة	التفاعل مع مستقبلات الشدفة **FC	أخرى	التركيز في المصل●
الجلوبولين المناعي M	ميو μ	4	مخموس (800)	+++	–	اللمفاويات	التحييد	2-0.5
الجلوبولين المناعي G1	جاما 1	3	موحودي (150)	+++	++	البلاعم، العدلات، الصفيحات، اللمفاويات، واليوزينيات	الطهاية	12-5
الجلوبولين المناعي G2	جاما 2	3	موحودي (150)	+	±	الصفيحات، واللمفاويات		6-2
الجلوبولين المناعي G3	جاما 3	3	موحودي (165)	+++	++	البلاعم، العدلات، الصفيحات، اللمفاويات، واليوزينيات	الطهاية	1-0.5
الجلوبولين المناعي G4	جاما 4	3	موحودي (150)	–	+	العدلات، اللمفاويات، والصفيحات – –		1-0.1
الجلوبولين المناعي A1	ألفا 1	3	موحودي (160)	–	–	–	التحييد على السطوح	3-0.5
الجلوبولين المناعي A2	ألفا 2	3	مثنوي في الإفرازات (385)	–	–	–	الظهارية	0.2-0
الجلوبولين المناعي D	دلتا δ	3	موحودي (170)	–	–	–	مستقبلة غشاء اللمفاويات	أثر
الجلوبولين المناعي E	إبسيلون ε	4	موحودي (170)			الأسسات، الخلايا البدينة، اليوزينيات واللمفاويات	ارتباط الخلايا البدينة	أثر

* خمس وحدات أساسية = مخموس، وحدتان أساسيتان = مثنوي، وحدة أساسية واحدة = موحودي. (تثبت وحدتان أو أكثر معاً بواسطة سلسلة J. الوزن الجزيئي 170كيلو دالتون).

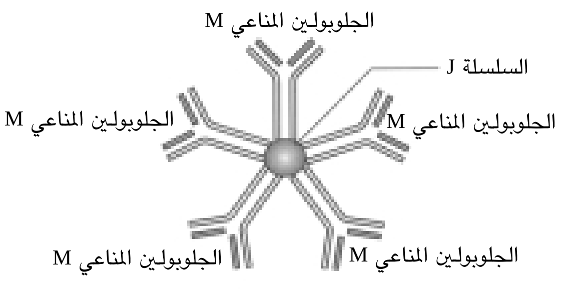
السبيل التقليدي

** المستقبلات Fc على: القعدات / الخلايا البدنية

● المجال السوي للبالغ مقدراً بالجرام/ لتر.

الجلوبولين المناعي M هو الصنف الأقدم من الجلوبولينات المناعية من ناحية تطور السلالات. وهو جزيء ضخم يتكون من خمس وحدات أساسية مثبتة مع بعضها بسلسلة ضامة J (الشكل 3-1)؛ ينفذ بشكل ضعيف عبر الأنسجة بسبب حجمه الضخم (الجدول 3-1). الدور الفيزيولوجي الرئيسي للجلوبولين المناعي M هو التحييد ضمن الأوعية للكائنات الحية (خاصة الڤيروسات). يملك الجلوبولين المناعي M خمس مقرات رابطة للمتممة، تتسبب في تفعيل ممتاز للمتممة وإزالة تالية لمركبات المستضد ـ الضد ـ المتممة بواسطة مستقبلات المتممة على خلايا البلعمة أو الحل المتواسط بالمتممة للكائن الحي (انظر المقطع 1-4).

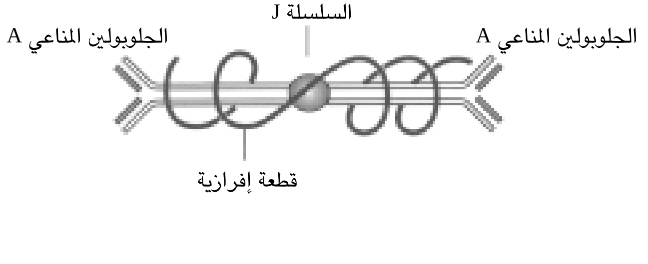
الجلوبولين المناعي G هو جلوبولين مناعي أصغر ينفذ بسهولة عبر الأنسجة. وهو الجلوبولين المناعي الوحيد الذي يعبر المشيمة لكي يوفر التحصين المناعي للوليد؛ وهذه عملية فعالة تكتنف مستقبلات مشيمية نوعية لجزء الشدفة المتبلورة Fc من جزيء الجلوبولين المناعي G. هناك أربعة أصناف فرعية من الجلوبولين المناعي G، يفعِّل الجلوبولين المناعي G1 و G3 المتممة بكفاءة وهما مسؤولان عن تصفية أغلب المستضدات البروتينية، بما في ذلك إزالة المكروبات بواسطة خلايا البلعمة (انظر المقطع 1-4). تتفاعل الجلوبولينات المناعية G2 وG4 بشكل سائد مع المستضدات الكاربوهيدراتية (في البالغين) وهي طاهيات ضعيفة نسبياً.



(الشكل 3-1): تمثيل ترسيمي لمخموس الجلوبولين المناعي M

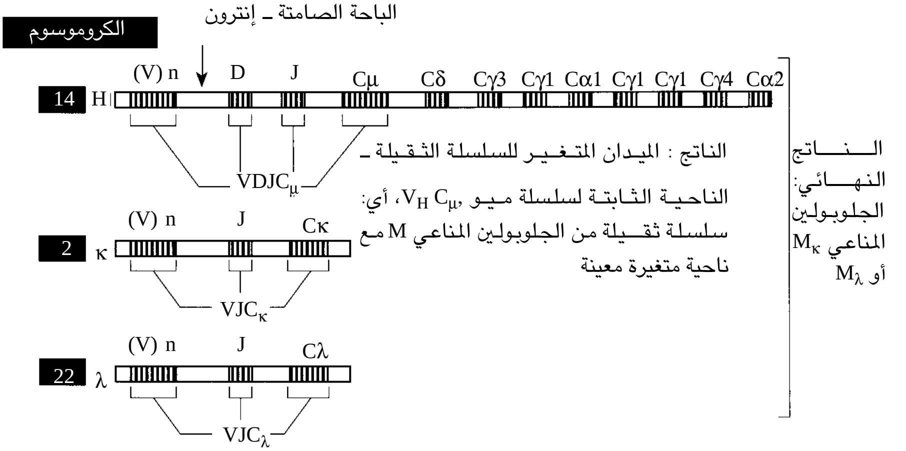
الجلوبولين المناعي A هو جلوبولين المخاطيات المناعي الرئيسي، ويشار إليه أحياناً بالطلاء المطهر المخاطي (Mucosal antiseptic paint). يتألف الجلوبولين المناعي A في الإفرازات المخاطية من وحدتين أساسيتين مضمومتين بسلسلة J (الشكل 1-4). تقي إضافة قطعة إفرازية من هضم هذا الجلوبولين المناعي في الإفرازات المعوية والقصبية. الجلوبولين المناعي A2 هو الصنف الفرعي السائد في الإفرازات ويقوم بتحييد المستضدات التي تدخل عبر هذه الطرق المخاطية. الجلوبولين المناعي A1 هو الجلوبولين المناعي الرئيسي من الجلوبولينات المناعية A في المصل، وهو حساس لبروتياز الجراثيم وهو لذلك أقل ملائمة للدفاع، ودوره غير مؤكد.

هناك القليل من الجلوبولينات المناعية D أو E الحرة في المصل أو في سوائل الجسم السوية. يعمل هذين الصفين بشكل رئيسي كمستقبلات خلوية. يتم تخليق الجلوبولين المناعي D من قبل اللمفاويات البائية الحساسة للمستضد ويكتنف في تفعيل هذه الخلايا من قبل المستضد. ينتج الجلوبولين المناعي E من قبل الخلايا البلازمية ولكنه يُلتقط (Taken up) من قبل مستقبلات خاصة بالجلوبولين المناعي E على الخلايا البدينة والأسسات. يحتمل أن الجلوبولين المناعي E تطور كوسيلة لطرد الطفيليات المعوية بواسطة زيادة النفوذية الوعائية وتحريض عوامل الجذب الكيميائي عبر زوال حبيبات الخلايا البدينة.



(الشكل 1-4): تمثيل ترسيمي للجلوبولين المناعي A الإفرازي

يجب أن تكون الجملة المناعية قادرة على التعرف على جميع العوامل المرضة في الماضي والمستقبل. و يتحقق مثل هذا التنويع بالطريقة التي يتم فيها ترتيب وراثيات إنتاج الأضداد. تحمل جينات السلسلة الخفيفة والثقيلة على كروموسومات مختلفة (الشكل 1-5). ومثل تلك التي ترمز الجزيئات الكبروية الأخرى فإن الجينات تتجزأ إلى قطع ترميز (إكسونات Exons) تتخلل قطعاً صامتة (إنترونات Introns). كُوِّنت جين السلسلة الثقيلة المتوضعة على الكروموسوم الرابع عشر من مجموعات صغيرة من الإكسونات التي تمثل النواحي الثابتة من السلاسل الثقيلة (مثال. سلسلة ميو mu (μ)) و عدد ضخم جداً من جينات الناحية المتغيرة V، وربما بمقدار $(10)^3$ هناك مجموعتان صغيرتان من الإكسونات D و J بين جينات الناحية المتغيرة V والناحية الثابتة C (الشكل 1-5) بالنسبة لخلية بائية مفردة يتم انتقاء جين واحدة للناحية المتغيرة V، ثم تُضم إلى D و J واحدة في الكروموسوم والناتج وهو ميدان متغير للسلسلة الثقيلة V_H، يُضم على مستوى معالجة الرنا RNA للناحية الثابتة لسلسلة ميو C μ (عندما تقوم الخلية البائية بتصنيع الجلوبولين المناعي M). يمكن للخلية أن تصنع الجلوبولين المناعي G بإغفال الناحية الثابتة لسلسلة ميو C μ وضم الميدان المتغير للسلسلة الثقيلة DJ (V_H-DJ) إلى الناحية الثابتة لسلسلة جاما C γ وبذلك تستطيع الخلية أن تصنع الجلوبولينات المناعية M، D و G / A / E على التوالي بينما لاتزال تستخدم نفس الناحية المتغيرة. يتم التحكم بتأشب جين الميادين المتغيرة للسلاسل الثقيلة V_H-D_H-J_Hبواسطة إنزيمات تم ترميزها لذلك بواسطة جينتي تفعيل للتأشب: RAG1 و RAG2. إن تمزيق جينات RAG1 و RAG2 في الفئران بواسطة طريقة «الضربة القاضية» للجين يسبب عوزاً شديداً للجلوبولين المناعي المتميز بغياب الخلايا البائية و التائية الناضجة. في نفس الوقت وعلى كروموسوم آخر في نفس الخلية يضم جين الناحية المتغيرة V إلى جين J (لا يوجد D على السلسلة الخفيفة) ومن ثم يُضم الميدان المتغير للسلسلة الخفيفة VL على مستوى الرنا إلى الناحية الثابتة للسلسلة كابا C κ أو الناحية الثابتة للسلسلة لامبدا Cλ (الشكل 1-5).



(الشكل 1-5): جينات الأضداد (انظر النص للإيضاح)

إن تنوع ربط المستضد معتمد على العدد الضخم من جينات الناحية المتغيرة V والطريقة التي قد تشترك بها هذه الجينات مع جينات D و J مختلفة لكي توفر ميادين متغيرة V مختلفة ونواتج مختلفة تبعاً لذلك (إطار 1-1). قد تتم زيادة المجموعة الموروثة (الخط الإنتاشي) من الجينات بحدوث الطفرة الجسدية خلال الانقسامات المتعددة للخلية اللمفانية. وهذا يساعد على زيادة العدد المحتمل من المشاركات ويفسر التنوع الهائل للنوعيات الضدية $(10)^{14}$، والذي يتجاوز كثيراً عدد الخلايا البائية المختلفة في الجسم $(10)^{10}$.

(إطار 1-1): التطبيقات الإكلينيكية للحوادث الجزيئية المستبطنة للتنوع الضدي

تملك الحوادث الجزيئية المستبطنة للتنوع الضدي عدداً من التطبيقات الإكلينيكية:

1- استعملت مراتبة الجين لإرساء قابلية تنسيل الخلية البائية في الأورام.

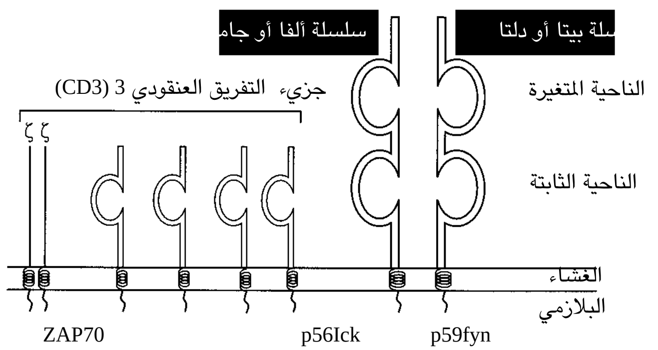
2- تستعمل مكتبات العاثية (Phage) مبدأ تأشب جين الناحية المتغيرة V لإنتاج أضداد مفصلة للتشخيص والمعالجة.

يتم الانتقاء المسبق لخلية بائية معينة لكي تنتج ميادين متغيرة معينة للسلسلة الثقيلة V_H وميادين متغيرة معينة كذلك للسلسلة الخفيفة VL وتنتج كل الخلايا البنات لهذه الخلية البائية الميادين المتغيرة للسلسلة الثقيلة V_H والميادين المتغيرة للسلسلة الخفيفة VL نفسها. تنتج الخلية البائية بدئياً جلوبولين مناعي M داخل خلوي نوعي للمستضد، والذي يصبح فيما بعد مرتبطاً إلى سطح الخلية (الجلوبولين المناعي السطحي) ويعمل كمستقبلة للمستضد لتلك الخلية، وهكذا تكون الخلية البائية مستجيبة للمستضد. لدى التعرض لذلك المستضد تثبت الخلية البائية الملتزمة النمط الإسوي (أو الصف) من الجلوبولين المناعي الذي سوف ينتج، وينقسم؛ ينتج النسل كله جزيئات جلوبولين مناعي متماثلة (تعرف بالجلوبولينات المناعية وحيدة النسيلة Monoclonal immunoglobulins). يتطور العديد من هذه الخلايا لاحقاً إلى الخلايا البلازمية (انظر القسم 1-3-2) بينما تعمل أخرى كخلايا مقدمة للمستضد (انظر القسم 1-3-1) أو خلايا ذاكرة.

1-2-3 مستقبلات الخلية التائية:

تلتزم كل خلية تائية بمستضد معين مثل الخلايا البائية، والذي يتم التعرف عليه بأحد نمطين من مستقبلات الخلية التائية (TcRs). اعتماداً على السلالة الخلوية. تملك الخلايا التائية إما المستقبلة 1 (TcR1) المكونة من سلاسل جاما ودلتا (الباكرة في التنشؤ)، أو المستقبلة 2 (TcR2) وهي مثنوي مغاير (Heterodimer) آخر من سلاسل ألفا و بيتا. تسيطر المستقبلة 2 (TcR2) في البالغين، بالرغم من أن 10٪ من الخلايا التائية في البنيات الظهارية تحمل المستقبلة 1 (TcR1). في كلتا الحالتين يرتبط زوج مستقبلات الخلية التائية مع بروتينات عبر غشائية متعددة و التي تركب جزيء التفريق العنقودي Cluster) differentiation molecule) 3 (CD3) (الشكل 1-6)، المسؤول عن أخذ إشارة التعرف على المستضد داخل الخلية (التنبيغ Transduction). يحدث تنبيغ الإشارة عبر مركب جزيء التفريق العنقودي (CD3) تحت تأثير مجموعة من إنزيمات التيروزين كيناز داخل الخلية (المسماة p56 lck، p59 fyn، ZAP 70) التي تشترك مع أذيال العصارة الخلوية (Cytosolic tails) لمركب (جزيء التفريق العنقودي 3- مستقبلة الخلية التائية) (CD3-TcR) وتتواسط الفسفتة

(Phosphorylation). قد تحدث إحصارات في مراحل متعددة من سبيل إعطاء الإشارات للخلية التائية، الذي يتراوح من التعبير المعيب لمركب (جزيء التفريق العنقودي -3 مستقبلة الخلية التائية) CD3-TcR على سطح الخلية و حتى غياب إنزيمات التيروزين كيناز داخل الخلية، و يتسبب في عوز مناعي ملحوظ. الجزيئات الإضافية القريبة CD2 (جزيء التفريق العنقودي 2)، (جزيء التفريق العنقودي 4)، LFA-1، CD4 و (جزيء التفريق العنقودي 8) CD8 مسؤولة عن زيادة الالتصاق (Adhesion)؛ انظر القسم 1-2-5 و(الشكل 11-1) ولكنها غير مكتنفة في الواقع في التعرف على المستضد المقدم، بالرغم من أن (جزيء التفريق العنقودي 4) CD4 و (جزيء التفريق العنقودي 8) CD8 الموجودة على خلايا مستقبلات الخلية التائية (TcR2) 2 تتعرف على مستضدات التوافق النسيجي ـ انظر لاحقاً.



(الشكل 1-6): مبيان بنية مستقبلة الخلية التائية (TCR). تكون النواحي المتغيرة من سلاسل ألفا و بيتا النمط الإسوي التائي. أي ناحية ربط الببتيد/ المستضد. ترتبط مستقبلة الخلية التائية بشكل وثيق على سطح الخلية مع بروتين جزيء التفريق العنقودي 3 (CD3)، بالرغم من أن الترتيب الدقيق لايزال مجهولاً.

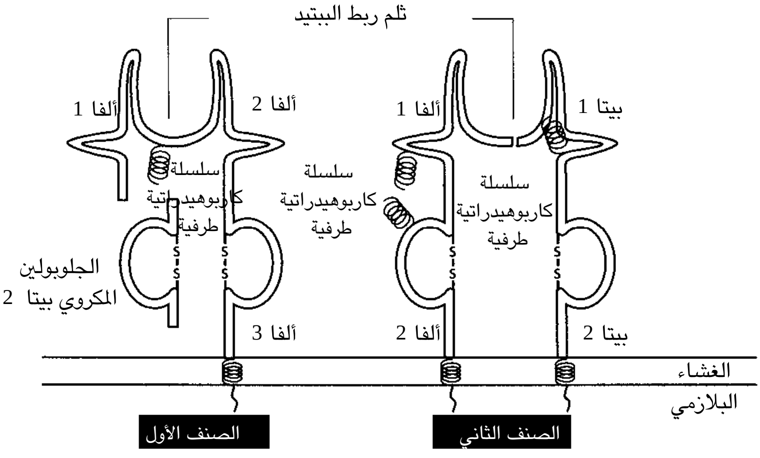
كما في الجلوبولينات المناعية، فإن جينات سلاسل مستقبلة الخلية التائية على كروموسومات مختلفة: بيتا وجاما على الكروموسوم السابع وألفا ودلتا على الكروموسوم الرابع عشر. يتكون كل من السلاسل الأربعة من ميدان متغير وثابت. النواحي المتغيرة عديدة (رغم أنها أقل من جينات الجلوبولينات المناعية المتغيرة) ومضمومة بجينات النواحي D و J إلى الجين الثابتة بواسطة RAG1 وRAG2. وهكذا يتحقق تنوع مستقبلات المستضد للخلية التائية بطريقة مشابهة للجلوبولين المناعي، رغم عدم اكتناف طفرات جسدية إضافية، وربما بسبب أن اختطار التعرف الذاتي سوف يكون كبيراً جداً. أدت هذه التشابهات للاقتراح بأن جينات مستقبلات الخلية التائية النوعية للمستضد تطورت من نفس الجينات الوالدية مثل جينات الجلوبولين المناعي وكلاهما عضو في عائلة الجينات الفائقة (Supergene family). وبعكس الجلوبولين المناعي، فإن مستقبلات الخلية التائية لايتم إفرازها ولا تبدو كجزيئات استفعال مستقلة.

يتعرف مركب مستقبلة الخلية التائية على الببتيدات المستضدية المعالجة الصغيرة في سياق مستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) من الصنف الأول أو الثاني (انظر القسم 1-2-4) اعتماداً على نمط الخلية التائية؛ تتعرف الخلايا التائية المساعدة على الصنف الثاني مع المستضد، و يعزز جزيء التفريق العنقودي 4 (CD4) الربط والإشارات داخل الخلية. تتعرف الخلايا التائية المثبطة/السامة للخلايا على المستضد مع الصنف الأول (انظر القسم 1-3-1) وتستعمل جزيئات جزيء التفريق العنقودي 8 (CD8) بشكل مشابه لزيادة الربط وإرسال الإشارات. وبما أن عدد الجينات المتغيرة المتوفر لمستقبلات الخلية التائية يبدو محدوداً، فإن التفاعلات مع المستضد ستكون ذات ألفة منخفضة مالم تتواجد مثل هذه الآليات الثانوية لزيادة الألفة. وعلى كل حال، فإن التعرف على المستضد المعالج لوحده ليس كافياً لتفعيل الخلايا التائية. هناك حاجة للإشارات الإضافية من خلال الإنترلوكينات الذوابة، يتم توليد بعض هذه الإشارات أثناء معالجة المستضد (انظر القسم 1-3-1).

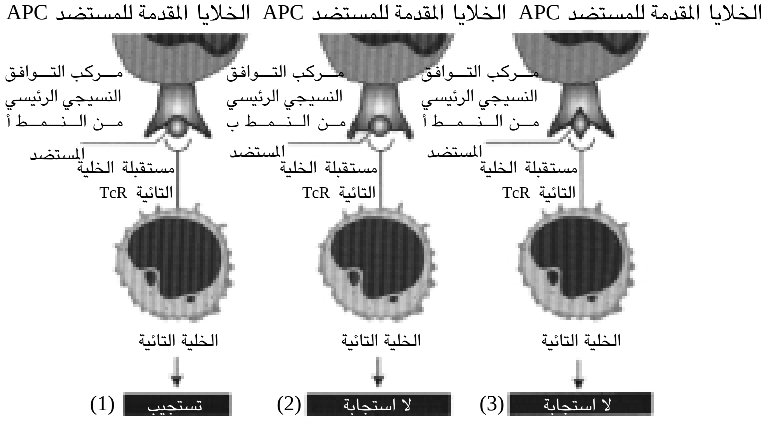
4-2-1 مستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي:

سميت مستضدات التوافق النسيجي بهذا الاسم بسبب التفاعلات الشديدة التي تحرضها خلال زرع العضو سيئ التوافق. أصبح واضحاً بشكل سريع أن هذه المستضدات تلعب دوراً أساسياً في الاستجابة المناعية بتقديم الببتيدات المستضدية إلى الخلايا التائية. تعرف مستضدات التوافق النسيجي البشري بمستضدات الكريات البيض البشرية (HLA)، وهو تعبير مرادف لتعبير مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC). مستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي هي بروتينات سكرية على سطح الخلية ذات نمطين أساسيين: الصنف الأول والصنف الثاني (الشكل 1-7) و هي تبدي تعدد أشكال (Polymorphism) جيني مفرط مع ألائل (Allels) متعددة في كل موضع. و كنتيجة لذلك فإن التغير الجيني بين الأفراد كبير جداً ويمتلك أغلب الأفراد غير ذوي القرابة جزيئات مختلفة من مستضدات الكريات البيض البشرية (HLA). و هذا يعني أنه من الصعب جداً الحصول على توافق تام لمستضدات الكريات البيض البشرية بين الأشخاص غير ذوي القرابة من أجل الزرع.

التفسير الأفضل لتعدد الأشكال المفرط في مستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي هو حاجة الجملة المناعية لمواجهة مجال مفرط التزايد من المرضات الماهرة في مرواغة الاستجابات المناعية (انظر الفصل الثاني). يتم تقييد التعرف على المستضد من قبل الخلايا التائية بواسطة جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي. سوف تتعرف المستقبلة النوعية للمستضد لخلية تائية مستقلة على المستضد فقط كجزء من مركب من الببتيد المستضدي و مركب التوافق النسيجي الرئيسي الذاتي (الشكل 1-8).



(الشكل 1-7): تمثيل مبياني لمستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي من الصنف الأول والثاني

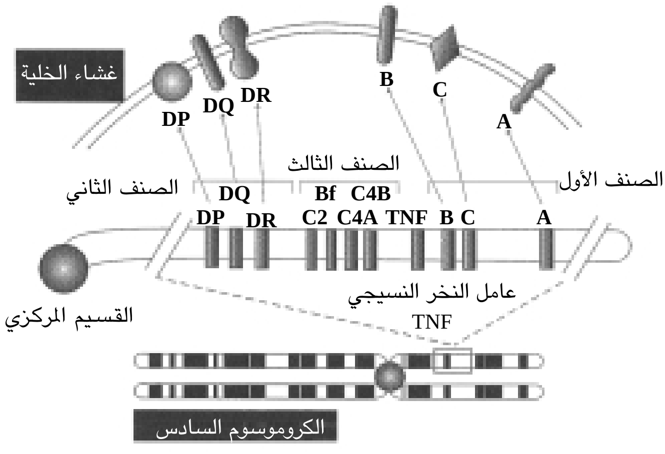


(الشكل 1-8): تقييد مركب التوافق النسيجي الرئيسي للتعرف على المستضد من قبل الخلايا التائية. لن تستجيب الخلية التائية النوعية لببتيد معين وأليل معين لمركب التوافق النسيجي الرئيسي إذا كان ولا بد من تقديم نفس الببتيد بجزيء مختلف من مركب التوافق النسيجي الرئيسي كما في الحالة (2) أو كما في الحالة (3) إذا واجهت الخلية التائية ببتيداً مختلفاً.

تُعرف عملية التعرُّف المزدوجة هذه على كلا الببتيد و جزيء مركب التوافق النسيجي الرئيسي بتقييد مركب التوافق النسيجي الرئيسي لأن جزيء مركب التوافق النسيجي الرئيسي يقيد قدرة الخلية التائية على التعرف على المستضد. عرفت أهمية تقييد مركب التوافق النسيجي الرئيسي في الاستجابة المناعية لدى المكافأة عليها بجائزة نوبل في الطب للدكتور بيتر دوهيتري (Peter Dohetry) ورولف زنجرإنجل (Rolf Zingerangel) الذين اقترحا هذا المبدأ بناء على دراساتهم باستعمال الخلايا التائية السامة للخلايا النوعية للڤيروسات.

تقسم مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي بشكل فرعي إلى ثلاث مجموعات: A ، Bو C. يتم التحكم في كل مجموعة من قبل موضع جيني مختلف ضمن مركب التوافق النسيجي الرئيسي على الكروموسوم السادس (الشكل 1-9). منتجات الجينات في المواضع الثلاثة كلها متماثلة من الناحية الكيميائية. كونت مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (انظر الشكل 1-7) من سلسلة ثقيلة ألفا ذات 45 كيلو دالتون يتم التحكم بها من قبل جين في الموضع ذو الصلة من موضع مركب التوافق النسيجي الرئيسي، مرتبطة مع سلسلة أصغر تدعى الجلوبولين الصغروي بيتا(β2 microglobulin) 2(12 كيلو دالتون)، يتم التحكم بها من قبل جين على الكروموسوم الثاني عشر.

إن الاختلافات بين مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي المستقلة ناجمة عن الاختلاف في سلاسل ألفا، أما مكون الجلوبولين المكروي بيتا 2 فهو ثابت. تم تحديد البنية التفصيلية لمستضدات الصنف الأول بواسطة مبحث تصوير البلورات بالأشعة السينية (X-ray crystallography). وأظهر ذلك أن ببتيدات مستضدية صغيرة (بطول تسعة أحماض أمينية تقريباً) يمكن أن تُربط بثبات إلى ثلم ناجم عن الازدواج لسلسلتي ألفا السطحيتين.



(الشكل 1-9): مركب التوافق النسيجي الرئيسي على الكروموسوم السادس، مستضدات الصنف الثالث هي مكونات المتممة

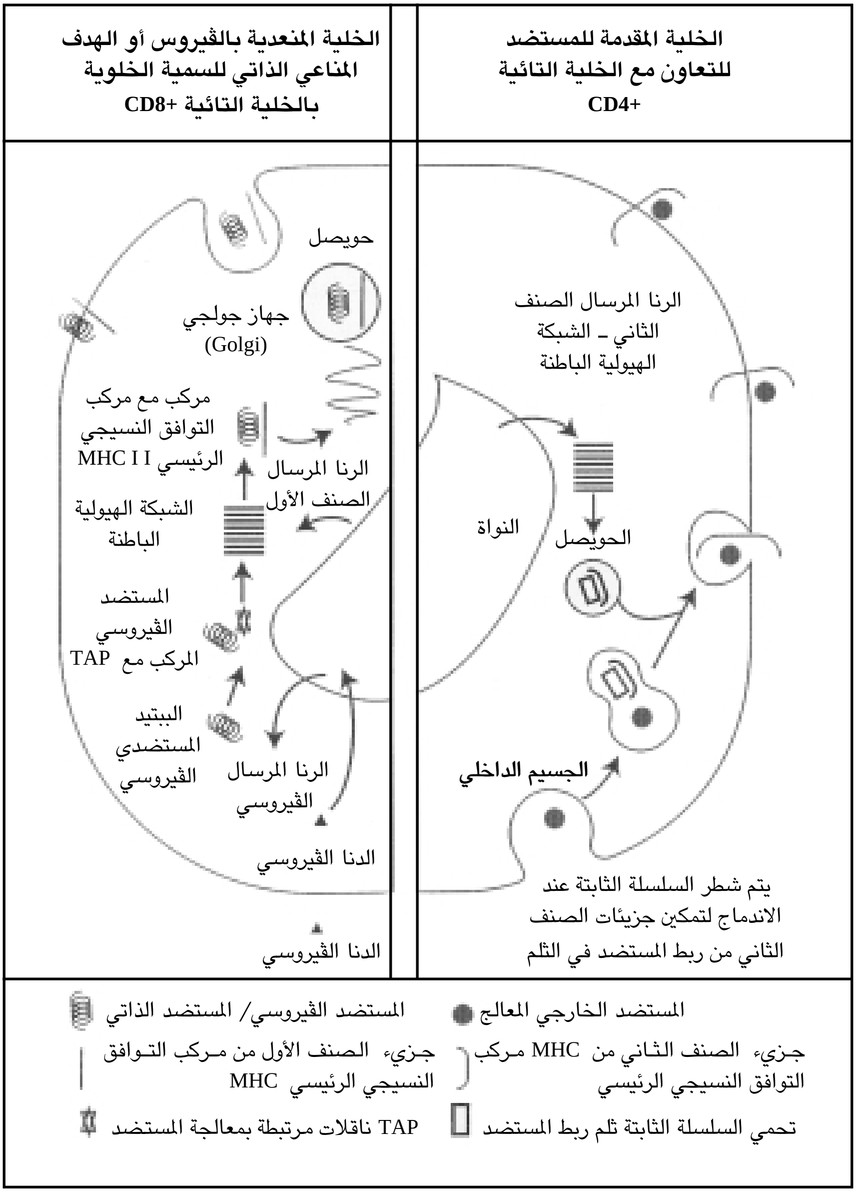
وكما في مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي، فإن البنية التفصيلية لمستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي قد حددت بواسطة مبحث تصوير البلورات بالأشعة السينية. فلها بنية منطوية مماثلة لمستضدات الصنف الأول مع وجود الثلم الرابط للببتيد بين سلاسل ألفا 1 وبيتا 1 (انظر الشكل 7-1). وبينما يتم تعبير جزيئات الصنف الأول بواسطة أغلب الخلايا المنواة فإن تعبير جزيئات الصنف الثاني مُقيد لأنماط خلوية قليلة: اللمفاويات البائية، الخلايا التائية المفعّلة، البلاعم،البطانة الوعائية المصابة بالالتهاب وبعض الخلايا الظهارية. وعلى كل حال يمكن تحريض خلايا أخرى (مثل: الدرقية، البنكرياس، ظهارة المعى) لكي تعبّر جزيئات الصنف الثاني تحت تأثير الإنترفيرون جاما (Interferon-γ) المتحرر أثناء الالتهاب. هناك ثلاثة مجموعات من مستضدات الصنف الثاني في البشر: تُعرف المواضع بـ : HLA-DP، HLA-DQ و HLA-DR.

كاصطلاحات عملية، يمكن القول أن تقييد مركب التوافق النسيجي الرئيسي

آلية يمكن بواسطتها التقاط و تقديم المستضدات في الأحياز داخل الخلوية المختلفة إلى الخلايا التائية +CD4 أو +CD8. تُقدم المستضدات داخلية المنشأ (بما في ذلك المستضدات الڤيروسية) المعالجة بواسطة الشبكة الهيولية الباطنية (Endoplasmic reticulum) بواسطة الخلايا الحاملة للصنف الأول لمركب التوافق النسيجي الرئيسي بشكل مقتصر إلى الخلايا التائية +CD8، بينما تُقدم المستضدات خارجية المنشأ المعالجة بطرق متعلقة بالجسم الحال (الجسيم الداخلي Endosome) بواسطة مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي إلى الخلايا التائية +CD4 (الشكل 1-10). تُجزأ المستضدات داخلية المنشأ قبل تقديمها على سطح الخلية إلى ببتيدات قصيرة تُنقل بشكل فعال من الهيولى إلى الشبكة الهيولية الباطنية بواسطة بروتينات تعمل كوسائل نقل وتُسمى تبعاً لذلك الناقلات المرتبطة بمعالجة المستضد (TAP-1 و TAP-2). تنقل بروتينات TAP الببتيدات إلى جزيئات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) في الشبكة الهيولية الباطنية حيث يُنقل المركب من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) والببتيد إلى سطح الخلية. تمنع الطفرات الحاصلة في أي من جينات TAP التعبير السطحي لجزيئات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC).

تُثبَّت جزيئات الصنف الثاني من MHC المخلّقة حديثا في الشبكة الهيولية الباطنية شأنها شأن جزيئات الصنف الأول من MHC إلى أن تصبح جاهزة للنقل إلى سطح الخلية. وبينما تكون في الشبكة الهيولية الباطنية تُمنع جزيئات الصنف الثاني من الارتباط إلى الببتيدات في التجويف (Lumen) بواسطة بروتين يُدعى السلسلة الثابتة المرتبطة بالصنف الثاني من MHC. توجه السلسلة الثابتة نقل جزيئات الصنف الثاني أيضاً إلى حيز الجسيم الداخلي حيث تُعالج المستضدات خارجية المنشأ وتصبح متاحة للارتباط إلى جزيئات الصنف الثاني.

تكوّن مستضدات الصنف الثالث من مركب التوافق النسيجي الرئيسي MHC بروتينات المتممة الباكرة C4 و C2 (انظر القسم 1-4-1). هناك بروتينات التهابية أخرى مثل: عامل النخر النسيجي، مُرَمَّزة في باحات مجاورة.



(الشكل 1-10): الطرق المختلفة لتقديم المستضد

1-2-5 جزيئات الالتصاق و التآثر البطاني ـ الكريات البيضاء:

إن ربط مستقبلة الخلية التائية النوعية للمستضد المعالج ذو الصلة المركب إلى جزيء الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) الملائم على الخلايا المقدمة للمستضد يوفر إشارة غير كافية لتفعيل الخلية التائية. تُوفَّر منبهات إضافية بارتباط جزيئات الالتصاق على سطحي الخليتين.

تشكل جزيئات الالتصاق مجموعة متنوعة من بروتينات سطح الخلية السكرية و التي تلعب دوراً محورياً في الاستجابة المناعية بتواسط الالتصاق بين الخلوي، و كذلك الالتصاق بين الخلايا وبروتينات المطرس خارج الخلوي (الجدول 1-4) تُجمع جزيئات الالتصاق في أربع عائلات رئيسية: 1- الإنتجرينات (Integrins)، 2- السيليكتينات (Selectins)، 3- طائفة الجلوبولينات المناعية (Immunoglobulin superfamily)، 4- الكادهيرينات (Cadherins).

الإنتجرينات عبارة عن مثنويات مغايرة مكونة من وحدات فرعية ألفا و بيتا مرتبطة بشكل غير تساهمي. تقسم الإنتجرينات فرعياً إلى خمس عائلات (إنتجرينات بيتا 1 إلى بيتا 5) اعتماداً على بنية الوحدة الفرعية بيتا. تلعب الإنتجرينات بيتا 1 و بيتا 2 دوراً رئيسيا في التآثر البطاني ـ الكريات البيضاء. تتكون إنتجرينات بيتا 1 (التي تعرف ببروتين VLA ـ بروتينات التفعيل المتأخر جداً ـ لأن هذه الجزيئات تظهر على اللمفاويات بعد عدة أيام من التنبيه المستضدي) من سلسلة بيتا مشتركة (جزيء التفريق العنقودي 29 (CD29)) مُزوَّجة إلى سلسلة ألفا مختلفة (CD49a إلى CD49f)؛ و هي تتوسط ربط اللمفاويات والوحيدات إلى مستقبلة الالتصاق البطاني المدعوة جزيء التصاق الخلية الوعائية (VCAM-1) تشترك الإنتجرينات بيتا 2 بسلسلة بيتا مشتركة (CD18) مقترنة مع سلسلة ألفا مختلفة (CD11 a،b، c) لكي تشكل ثلاثة جزيئات منفصلة (CD11aCD18، CD11bCD18، CD11cCD18) تتواسط الإنتجرينات بيتا 2 مشتركة مع إنتجرينات بيتا 1 الربط القوي للكريات البيضاء إلى البطانة. تتواسط الإنتجرينات بيتا 3 إلى بيتا 5 التصاق الخلية إلى المطرس خارج الخلوي مثل الفبرونيكتين (Fibronectin) وڤيترونكتين (Vitronectin).

السيليكتينات: تتألف عائلة السيليكتين من ثلاثة بروتينات سكرية مصممة بالبادئات E (بطانية)، L (الكريات البيض)، و P (الصفيحات) للإشارة إلى الخلايا

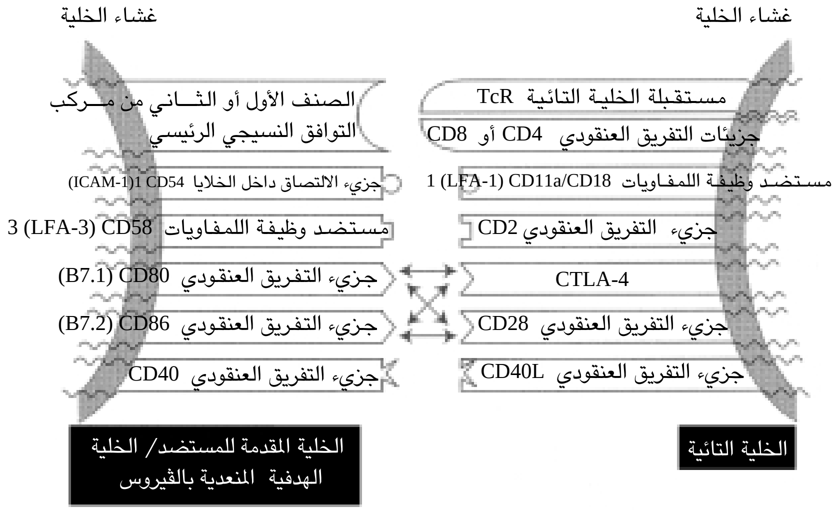
التي وصفت فيها أول مرة. ترتبط السيليكتينات بولع إلى جزيئات الكاربوهيدرات على الكريات البيضاء والخلايا البطانية.

يُشتق اسم عائلة الجلوبولينات المناعية متفوقة الجينات من جزيئات الالتصاق من الحقيقة بأن أعضاءها تحوي بنية مشتركة مشابهة للجلوبولين المناعي. تقوي أعضاء هذه المجموعة التآثر بين الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية (الشكل 1-11)؛ و تتضمن جزيئات التفريق العنقودي CD4، CD8، CD2، مستضد وظيفة اللمفاويات (LFA-3 3 أو CD58) وجزيئات الالتصاق داخل الخلايا ICAM-1، 2، 3.

الكادهيرينات هي جزيئات التصاق معتمدة على الكالسيوم مسؤولة عن توطيد الروابط الجزيئية بين الخلايا الظهارية المتجاورة، و تلعب دوراً رئيسيا خلال التطور الجنيني. يلخص (الجدول 1-4) دور بعض جزيئات الالتصاق المهمة إكلينيكياً.

(الجدول 1-4): أمثلة على جزيئات الالتصاق المهمة إكلينيكياً

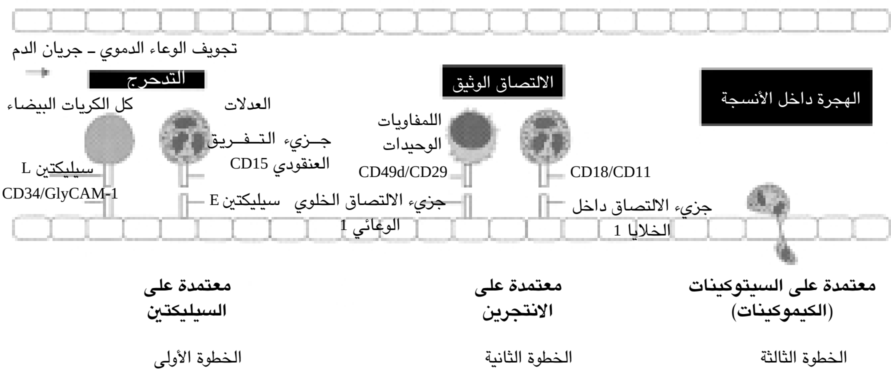
جزيء الالتصاق	اللجين (Ligand)	الصلة الإكلينيكية للتآثر	نتائج التعبير المعيب
عائلة الإنتجرينات بيتا1. بروتين التفعيل المتأخر جداً 4 VLA-4 (CD49d-CD29) المعبرة على اللمفاويات، الوحيدات	جزيء الالتصاق الخلوي الوعائي VCAM-1 1 على البطانة المفعّلة	يتوسط الالتصاق الوثيق بين اللمفاويات، الوحيدات والبطانة	؟ اختلال هجرة اللمفاويات والوحيدات في الأنسجة .لم يوصف التعبير المعيب سواء للإنتجرينات بيتا 1 أو لجزيء الالتصاق الخلوي الوعائي 1 في الإنسان
عائلة الإنتجرينات بيتا 2 CD18/CD11 المعبرة على الكريات البيض	جزيء الالتصاق داخل الخلايا ICAM-1 1 البطانة	يتواسط الالتصاق الوثيق بين كل الكريات البيضاء والبطانة	يرتبط التعبير المعيب لـ CD18/CD11 مع العوز المناعي الوخيم، و المتميز بكثرة الكريات البيض العدلات، العداوى الجرثومية والفطرية الراجعة و الهجرة الضعيفة للعدلات إلى مواضع العدوى
عائلة السيليكتين سيليكتين E (CD62E) المعبر على الخلايا البطانية المفعّلة	سياليل لويس X (CD15)على العدلات، اليوزينيات و الوحيدات	يتواسط الالتصاق العابر وتدحرج الكريات البيض على البطانة	يرتبط التعبير المعيب لـ CD15 بالعوز المناعي الوخيم ــ المظاهر الإكلينيكية مشابهة لعوز CD18. تبدي الفئران المعوزة لكل من سيليكتينات E و P متلازمة إكلينيكية متشابهة
سيليكتين L (CD62L) المعبر على كل الكريات البيض	CD34، Gly CAM على الوريدات العالية البطانية في العقد اللمفية،البطانة الوعائية	يتواسط سيليكتين L الالتصاق العابر وتدحرج البيض و كذلك يعمل كجزيء أبابة موجهاً اللمفاويات إلى العقد اللمفية	تبدي الفئران المعوزة بسيليكتين L نقصاً في تدحرج البيض واختلالاً في أبابة اللمفاويات. لم يوصف مكافئ للحالة في الإنسان بعد



(الشكل 1-11): تمثيل مبياني لجزيئات الالتصاق على الخلايا التائية ولجيناتها على الخلايا المقدمة للمستضد/ الخلايا الهدفية المنعدية بالڤيروس

التآثر البطاني ـ الكريات البيض: (الشكل 1-12)

إن هجرة الكريات البيض إلى مقرات الالتهاب معتمدة على ثلاث خطوات مفتاحية متتالية متوسطة بجزيئات الالتصاق: تدحرج البيض على طول البطانة المفعّلة و هو معتمد على السيليكتين، الالتصاق الوثيق للبيض إلى البطانة وهو معتمد على الإنتجرينات والهجرة عبر البطانة التي تحدث تحت تأثير السيتوكينات الجاذبة كيميائياً (الكيموكينات). تؤثر السيتوكينات أيضاً على الأطوار المعتمدة على السليكتينات و الإنتجرينات.



(الشكل 1-12): جزيئات الالتصاق والتآثر البطاني ـ الكريات البيض

6-2-1 السيتوكينات (Cytokines):

السيتوكينات عبارة عن وسائط ذوابة تُفرز من قبل البلاعم أو الوحيدات (مونوكينات Monokines) أو اللمفاويات (لمفوكينات Lymphokines). تعمل هذه الوسائط كإشارات منبهة أو مثبطة بين الخلايا؛ و تعرف التي تعمل بين خلايا الجملة المناعية بالإنترلوكينات. أما السيتوكينات التي تحرض الجذب الكيميائي للكريات البيض فيشار إليها بالكيموكينات (Chemokines). وكمجموعة، فإن السيتوكينات تشترك بمظاهر مشتركة متعددة (انظر الإطار 1-2).

من بين منظومة السيتوكينات المنتجة من قبل البلاعم والخلايا التائية، فإن الإنترلوكين 1 (IL-1) والإنترلوكين 2 (IL-2) لهما أهمية خاصة بسبب دورهما المحوري في تضخيم الاستجابات المناعية. يعمل الإنترلوكين 1 على مدى واسع من الأهداف (الجدول 1-5) بما في ذلك الخلايا التائية والبائية. وبالمقابل، فإن تأثيرات الإنترلوكين 2 مقيدة بشكل كبير إلى اللمفاويات. بالرغم من أن الإنترلوكين 2 قد مُيز أصلاً بناء على قدرته على تعزيز نمو الخلية التائية فله تأثيرات غاذية (Trophic) مشابهة على الخلايا البائية الحاملة لمستقبلات الإنترلوكين 2 والخلايا

الفاتكة الطبيعية (NK). تم تلخيص التراكب المعتبر بين مفعول السيتوكينات المستقلة والإنترلوكينات في (الجدول 1-6) و (الشكل 1-13).

(إطار 1-2): المظاهر المشتركة للسيتوكينات

- العمر النصفي قصير.
- يتم تدركها بسرعة كنوع من التنظيم و لذلك يصعب قياسها في الدوران
- يعمل أغلبها موضعياً ضمن بيئة الخلية المكروية.
- يعمل بعضها على خلية الإنتاج نفسها، معززاً التفعيل والتمايز عبر مستقبلات مرتفعة الألفة على سطح الخلية (انظر الشكل 1-11).
- العديد من السيتوكينات متعددة النمط الظاهري في تأثيراتها البيولوجية. أي أنها تؤثر على أعضاء عدة في الجسم.
- تبدي أغلبها وظائف متراكبة حيوياً مما يوضح الزيادة في هذه المجموعة. ولذلك فإن التهديف العلاجي للسيتوكينات المفردة في الأمراض حقق نجاحاً محدوداً (تمت جدولة تأثيرات خَبْن جينات السيتوكينات المستقلة في (الجدول 1-6).

(الجدول 1-5): أفعال الإنترلوكين 1

الخلية الهدفية	التأثير
اللمفاويات التائية	التكاثر ـ التمايز ـ إنتاج اللمفوكينات ـ تحريض مستقبلات الإنترلوكين 2
اللمفاويات التائية	التكاثر ـ التمايز
العدلات	التحرر من نقي العظم ـ الجذب الكيميائي
البلاعم ـ الأرومات الليفية ـ بانيات العظم ـ الخلايا الظهارية	التكاثر/ التفعيل
ناقضات العظم	إعادة امتصاص العظم
الخلايا الكبدية	تخليق بروتينات الطور الحاد
الوطاء (Hypothalamus)	الحمى المحرضة بالبروستاجلاندينات
العضلات	حل البروتين المحرض بالبروستاجلاندينات

(الجدول 1-6): السيتوكينات مجمعة حسب تأثيرها على الاستجابات المناعية أو الالتهابية، لإظهار المنشأ ومقر التأثير

السيتوكينات	الفعل	نتائج خبن الجينات*
أ – تعزيز المناعة والالتهاب غير النوعيان:		
إنترلوكين 1 (IL-1)	(انظر الجدول 1-5)	انخفاض استجابة الطور الحاد
إنترلوكين 6 (IL-6)	نمو وتمايز الخلايا البائية والتائية والمكونة للدم – إنتاج بروتينات الطور الحاد من قبل الخلايا الكبدية	
إنترلوكين 8 (IL-8)	الانجذاب الكيميائي وتفعيل العدلات، والكريات البيض الأخرى	
إنترفيرون ألفا (IFN-α)	فعل مضاد للڤيروسات بواسطة: تفعيل الخلايا الفاتكة الطبيعية، التنظيم الصاعد لمستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي MHC على الخلايا المنعدية بالفيروس، تثبيط التنسخ الڤيروسي	
إنترلوكين 5 (IL-5)	تفعيل الخلايا البائية وخاصة لإنتاج الجلوبولين المناعي -E. تفعيل اليوزينيات	
عامل نخر الورم (TNF)	تعزيز الالتهاب بواسطة: تفعيل العدلات، الخلايا البطانية، اللمفاويات، الخلايا الكبدية (لكي تنتج بروتينات الطور الحاد) – التداخل مع التقويض في العضلات والدهن (مسبباً الدنف)	يتسبب خبن جين مستقبلة عامل نخر الورم في انخفاض المقاومة للصدمة الناجمة عن الذيفانات الداخلية وازدياد الاستعداد لليستريا
إنترفيرون جاما (INF-γ)	تفعيل البلاعم، الخلايا البطانية والخلايا الفاتكة الطبيعية – ازدياد تعبير جزيئات الصنف الأول والثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي MHC في العديد من الأنسجة؛ يثبط التفاعلات الأرجية (انخفاض إنتاج الجلوبولين المناعي E).	ازدياد الاستعداد للعداوى الجرثومية داخل الخلوية والمتفطرات
ب – تفعيل، نمو وتمايز اللمفاويات أي المناعة النوعية		
إنترلوكين 2 (IL-2)	تكاثر ونضج الخلايا التائية، تحريض مستقبلات إنترلوكين 2 وتفعيل الخلايا الفاتكة الطبيعية	داء المِعى الالتهابي
إنترلوكين 4 (IL-4) و إنترلوكين 5 (IL-5)	تحريض الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي MHC، مستقبلات الشدفة المتبلورة Fc ومستقبلات الإنترلوكين 2 على الخلايا البائية والتائية – تحريض تبديل النمط الإسوي في الخلايا البائية – تسهيل إنتاج الجلوبولين المناعي E – تفعيل البلاعم – تكاثر السليفات في نقي العظم	خبن جين الإنترلوكين 4: انخفاض إنتاج الجلوبولين المناعي E خبن جين الإنترلوكين 5: عدم القدرة على إرساء الاستجابة الأرجية
إنترلوكين 12 (IL-12)	التآزر مع الإنترلوكين 2، تنظيم إنتاج الإنترفيرون جاما – تفعيل الخلايا الفاتكة الطبيعية	خبن جين إنترلوكين 12: انخفاض إنتاج الإنترفيرون جاما
إنترلوكين 13 (IL-13)	تتراكب التأثيرات مع الإنترلوكين 4، بما في ذلك تحريض إنتاج الجلوبولين المناعي E، يعمل إنترلوكين 13 كمستقبلة وظيفية للإنترلوكين 4	
إنترلوكين 14 (IL-14)	تكاثر الخلايا البائية المفعّلة	
إنترلوكين 15 (IL-15)	مماثل للإنترلوكين 12	
إنترلوكين 16 (IL-16)	الانجذاب الكيميائي وتفعيل الخلايا التائية CD4	
ج – تنبيه مستعمرات السليفات في نقي العظم (انظر الشكل 1-13)		
د – السيتوكينات المنظمة		
إنترلوكين 10 (IL-10)	يدعى أيضاً العامل المثبط لتخليق السيتوكينات. تثبيط إنتاج السيتوكينات – نمو الخلايا البدينة	داء المِعى الالتهابي
عامل النمو المحول بيتا (TGF-β)	مضاد للالتهاب – يثبط النمو الخلوي	الموت بعد حوالي عشر ساعات
هـ – الكيموكينات		
إنترلوكين 8 (IL-8)	انظر القسم أ	
RANTES	(منظمة عند التفعيل، خلايا تائية سوية معبرة ومفرزة) الجذب الكيميائي لليوزينيات، الوحيدات	
بروتين الانجذاب الكيميائي للوحيدات (MCP1,2,3)	الجذب الكيميائي للوحيدات	
أوتاكسين Eotaxin	الجذب الكيميائي لليوزينيات، التآزر مع الإنترلوكين 5	انخفاض إجلاب اليوزينيات إلى الأنسجة بعد التحدي المستضدي

** بينات مأخوذة من نماذج فأرية، انظر الملحق لعناوين على الشبكة المستخدمة على الفئران المصابة بالضربة القاضية*

3-1 الأسس الوظيفية للاستجابة المناعية:

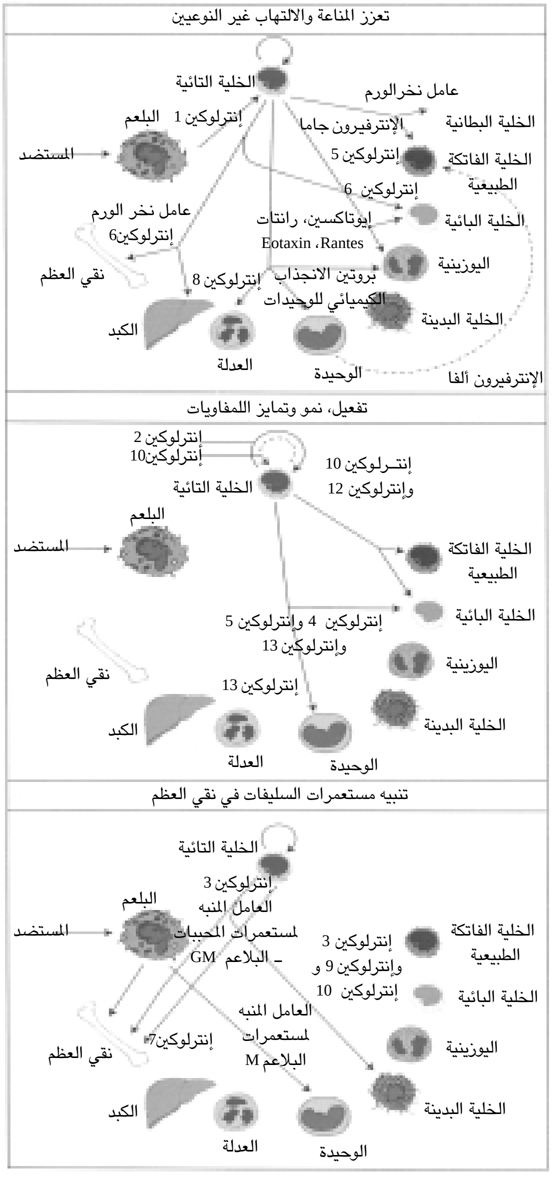
اللمفاويات المستفعلة ذات نمطين: الخلايا البائية والخلايا التائية. الخلايا البائية مسؤولة بشكل أساسي عن إنتاج الأضداد. تعمل الخلايا التائية كخلايا مستفعلة و تملك فعاليات وظيفية مختلفة متعددة (الجدول 1-7). تملك الخلايا التائية الأخرى دوراً منظماً أكثر من كونه مستفعلاً. بالرغم من عرض الخلايا التائية المثبطة في (الجدول1-7) لكن تلك قد لاتكون تجمعات فرعية متميزة؛ قد تعتمد وظائف الخلية التائية من المساعدة أو التثبيط على منبهات مختلفة مسببة إنتاج سيتوكينات مختلفة ذات تأثيرات مفعلة أو مثبطة سائدة.

1-3-1 تقديم المستضد:

تكتنف المرحلة الأولى من أية استجابة مناعية لأي مستضد تعديل المستضد من قبل خلايا متخصصة.

وهذه العملية ليست نوعية للمستضد، خلافاً للربط المقيد التالي للمستضد إلى اللمفاويات المعين مسبقاً بتفاعله مع ذلك المستضد فقط. يُعالج المستضد من قبل هذه الخلايا ومن ثم يُحمل ويُقدّم إلى اللمفاويات.تعرف هذه الخلايا المتخصصة بالخلايا المقدمة للمستضد (Antigen presenting cells-APCs) لا يمكن للخلايا التائية أن تتعرف على المستضد بدون هذه المعالجة، وبما أن تفعيل الخلايا التائية ضروري لأغلب الاستجابات المناعية، فإن معالجة المستضد أمر حاسم. تُعزز كفاءة تفعيل الخلية التائية بإفراز السيتوكينات من قبل الخلايا المقدمة للمستضد المفعلة سابقاً بمعالجة المستضد، مما يزيد في تفعيل الخلايا التائية النوعية للمستضد. يتأثر التآثر بين الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية بمجموعة من جزيئات سطح الخلية التي تعمل كمنبهات مشاركة: جزيئات التفريق العنقودي CD80 (تعرف أيضاً باسم B7-1) و CD86 (B7-2) على الخلية المقدمة للمستضد، وكل منها يُحجز بمستقبلات معاكسة على سطح الخلية التائية المشار إليها بالرمز CD28 و CTLA4. يعتبر السبيل المنبه المشارك الوظيفي أساسياً لتفعيل الخلية التائية.يؤدي التآثر بين الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية في غياب الإشارة المنبهة المشاركة إلى عدم استجابة الخلية التائية (الشكل 1-14).

تتأكد أهمية السبيل المنبه المشارك بمقدرة مناهضات الجزيئات المنبهة المشاركة على مقاطعة الاستجابات المناعية في المختبر وفي الأحياء.أُستغلت هذه الملاحظة علاجياً في الفئران المصابة بالذئبة المتقدمة التي يؤدي علاجها مع مناهض CTLA-4 إلى التحسن المعتد في فعالية الداء.



(الشكل 1-13): تمثيل مبياني لمقرات فعل بعض الإنترلوكينات تبعاً للمجموعات المشار إليها في (الجدول 1-6)

يُقدم المستضد المعالج إلى الخلايا التائية بجانب مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على سطح الخلية المقدمة للمستضد، لأن الخلايا التائية لا تتعرف على المستضد المعالج لوحده. الخلايا المقدمة للمستضد الأكثر كفاءة هي الخلايا المتغصنة المتشابكة (Dendritic cells) الموجودة في نواحي الخلية التائية في العقدة اللمفية (الأشكال 1-15 و 1-29) تملك مثل هذه الخلايا تركيزات مرتفعة من جزيئات الصنف الأول والثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC)، الجزيئات المنبهة المشاركة (جزيئات التفريق العنقودي CD80 و CD86) وكذلك جزيئات الالتصاق على سطوحها وطاقات إنزيمية محدودة تمكن من معالجة المستضد ولكن ليس هضمه التام. تُعرف هذه الخلايا باسم خلايا لانجرهانس (Langerhans) عندما تتواجد في الجلد. وكونها متحركة تستطيع أن تأسر المستضد في المحيط وتهاجر إلى الأعضاء اللمفانية الثانوية حيث تتمايز إلى الخلايا المتغصنة الناضجة وتتآثر مع الخلايا التائية الأصلية.

تختلف هذه الخلايا عن الخلايا المتغصنة الجريبية في المركز المنتش الجريبي (Follicular germinal center) (باحة الخلية البائية) للعقدة اللمفية (انظر الشكل 1-15 و 1-29) تملك الخلايا المتغصنة الجريبية مستقبلات لمكونات المتممة والجلوبولينات المناعية ووظيفتها اصطياد المركبات المناعية و إطعامها إلى الخلايا البائية في المركز المنتش. يرتبط المركب المناعي المعالج هذا (والذي يحوي مستضداً) بشكل وثيق بجزيئات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) على سطح الخلية المقدمة للمستضد وهذا فيما يلي يفعّل الخلايا البائية. العملية عبارة عن استجابة مناعية ثانوية، بسبب استعمال الأضداد المتواجدة مسبقاً وهذا يوفر آلية لذاكرة الخلية البائية. الخلايا البائية المفعّلة نفسها قادرة أيضاً على تقديم المستضد.

2-3-1 إنتاج الأضداد:

يكتنف إنتاج الأضداد على الأقل أربعة أنماط من الخلايا: الخلايا المقدمة للمستضد، الخلايا البائية ونمطين من الخلايا التائية المنظّمة والتي تعمل كخلايا تائية مساعدة و خلايا تائية مثبطة (الجدول 1-7).

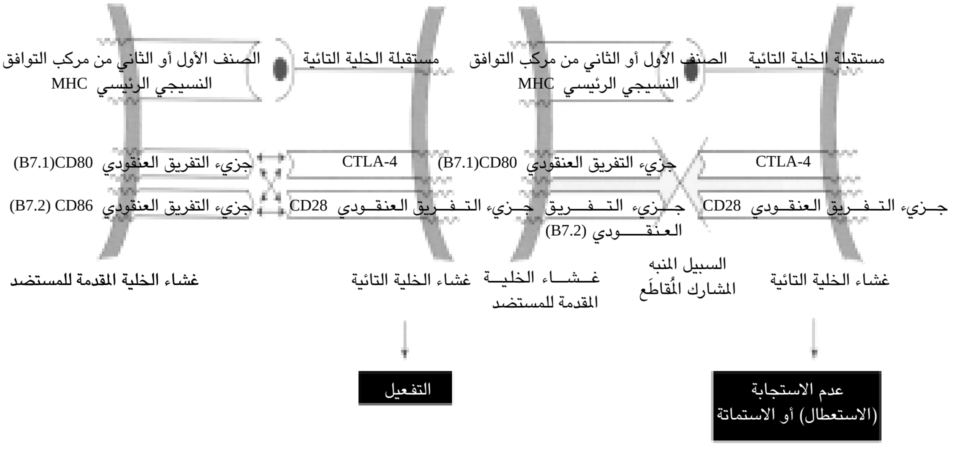
الخلايا البائية:

تُنتج الأضداد من قبل الخلايا البائية، ويدعى نسلها الناضج بالخلايا البلازمية. يتم التعرف على الخلايا البائية التي تعبّر الجلوبولينات المناعية على سطحها التي تعمل كمستقبلة الخلية البائية (BCR) خلال التطور تُظهِر الخلايا البائية سلاسل ميو (μ) داخل الخلوية أولاً، ثم الجلوبولين المناعي M السطحي. هذه الخلايا قادرة على التبد يل من إنتاج الجلوبولين المناعي M إلى أحد الأصناف الأخرى عندما تنضج (انظر القسم 1-2-2)، و هكذا تعبّر لاحقاً الجلوبولين المناعي M و D وأخيراً G، A و E و هذه العملية تدعى بتبديل النمط الإسوي. يعيّن النمط الانتهائي من الجلوبولين المناعي السطحي صنف الأضداد المفرزة (الشكل 1-16). يتناسب توالي النضج هذا مع حركيات الاستجابة الضدية، الاستجابة البدئية هي بالجلوبولين المناعي M بشكل رئيسي والاستجابة الثانوية بالجلوبولين المناعي G بشكل سائد (الشكل 1-17). يُتواسط تبديل النمط الإسوي بتآثر بروتينين هامين: ينشغل جزيء التفريق العنقودي CD40 على سطح الخلية البائية بلجينه CD40L على الخلايا التائية المفعلة تحت تأثير الإنترلوكين 4، لكي يحض الخلايا البائية على تبديل إنتاج الجلوبولينات المناعية من الجلوبولين المناعي M إلى الأنماط الإسوية الأخرى Gو A و E (الشكل 1-16). يؤدي عوز أي من الجزيئين (CD40 أو CD40L) في الفئران لحدوث عوز مناعي وخيم يتصف بعدم القدرة على تبديل الإنتاج من الجلوبولين المناعي M إلى الجلوبولين المناعي G وما يعقب ذلك من تركيزات مصلية منخفضة من الجلوبولينات المناعية G و A وتركيز مصلي مرتفع للجلوبولين المناعي M (ما يدعى بمتلازمة فرط الجلوبولين المناعي M).

(الجدول 1-7): اللمفاويات المكتنفة في الاستجابات المناعية

النمط الخلوي	وظيفة الخلية	إنتاج الخلية	وظيفة المنتج
البائية	تنتج الأضداد	الأضداد	الاستعدال ـ الطهاية ـ حل الخلية
الخلية التائية المساعدة 2	ازدياد إنتاج أضداد الخلية البائية–ازدياد الخلية التائية السامة للخلايا المفعلة	السيتوكينات: إنترلوكينات 3-4-5-10-13	مساعدة الخلايا البائية والتائية السامة للخلايا
الخلية التائية المساعدة 1	الالتهاب: الابتداء والازدياد	إنترلوكين 2، الإنترفيرون جاما، عامل نخر الورم	وسائط التهابية
الخلية التائية المثبطة	انخفاض إنتاج أضداد الخلية البائية ـ انخفاض الخلايا التائية السامة للخلايا	عامل (عوامل) مثبطة مثل: TGF-β عامل النمو المحول بيتا	تثبط الخلية التائية المساعدة و بشكل غير مباشر الخلية البائية والتائية السامة للخلايا
الخلية التائية السامة للخلايا	حل الخلايا الهدفية المستضدية	الإنترفيرون جاما بيرفورينات	تعزيز تعبير مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) تفعيل الخلايا الفاتكة الطبيعية تمزيق أغشية الخلية الهدفية

يحدث عوز CD40L في الإنسان كعوز مناعي مرتبط بالجنس (X-linked) بسبب الطفرات في جين CD40L ويتسبب في مرتسم مثيل للجلوبولينات المناعية في المصل، ضعف تشكيل المركز المنتش (Germinal Center) وعدم القدرة على إنتاج الخلايا البائية الذاكرة.

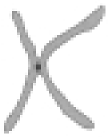
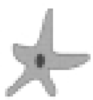
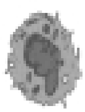


(الشكل 1-14): دور السبيل المنبه المشارك في تفعيل الخلية التائية

كل خلية بائية ملتزمة بإنتاج أضداد تملك توليفاً فريداً للميادين المتغيرة للسلسلة الثقيلة ـ وللسلسلة الخفيفة VH-VL (انظر القسم 1-2-2)، ويكون الجلوبولين المناعي السطحي والمفرز متماثلين. هذا التفرد هو أساس نظرية بورنت للانتقاء النسيلي (Burnet's clonal selection theory) والتي تنص على أن كل خلية بائية تعبّر جلوبولينا مناعياً سطحياً يعمل كمقر ربط للمستضد. ينبه التماس مع المستضد والعوامل المتحررة من الخلايا التائية المساعدة (الإنترلوكينات 4-5-6) الخلايا البائية للانقسام والتمايز مولدة المزيد من الخلايا المنتجة للأضداد، وكلها تصنع نفس الضد بنفس الزوج من الميادين المتغيرة للسلسلة الثقيلة ـ وللسلسلة الخفيفة VH-VL. وبشكل متواقت، يتم إنتاج تجمع من الخلايا الذاكرة التي تعبّر نفس مستقبلة الجلوبولين المناعي السطحي. إن نتيجة انقسامات هذه الخلايا هو توفر عدد أكبر من الخلايا البائية النوعية للمستضد عندما يتعرض الحيوان لنفس المستضد في تاريخ لاحق؛ ويعرف ذلك بالتوسع النسيلي (Clonal expansion) ويسهم في المسؤولية عن الاستجابة الثانوية المزدادة.

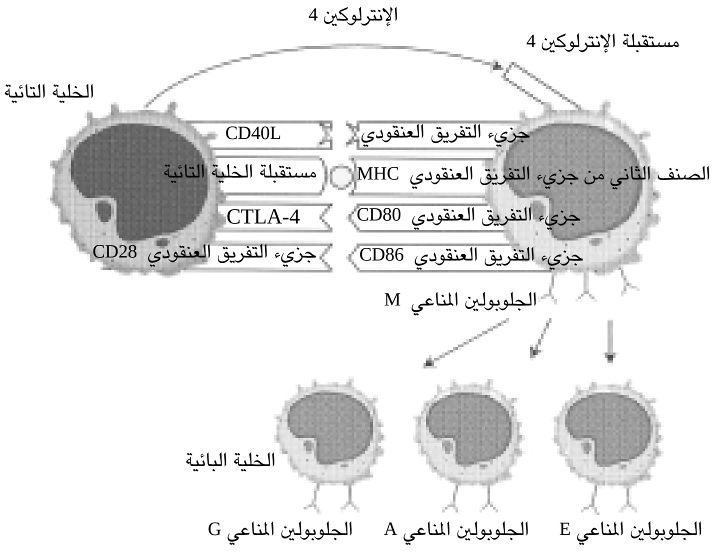
بالإضافة إلى أن الاستجابات الثانوية أسرع وأكثر قوةً (الشكل 1-17)، فهي أكثر كفاءة. وينجم ذلك عن إنتاج الأضداد التي ترتبط بشكل أكثر فعالية إلى المستضد ـ أي أنها تملك ألفة أكبر. وهناك سببان لذلك: أولاً مع إزالة المستضد

بالاستجابة البدئية فإن المستضد الباقي (بتراكيز منخفضة) يتفاعل فقط مع تلك الخلايا التي تملك مستقبلات الألفة الأكبر. ثانياً إن الانقسام السريع للخلايا البائية في المركز المنتش في الاستجابة الثانوية والطفرة الجسدية المرافقة توفر خلايا بائية ذات ألفة أكبر، وتدعى هذه العملية بنضج الألفة. ترتبط هذه الخلايا البائية بشكل تفضيلي إلى المستضد الذي كوّن مركبا مع الضد وارتبط بالخلية المتغصنة الجريبية.

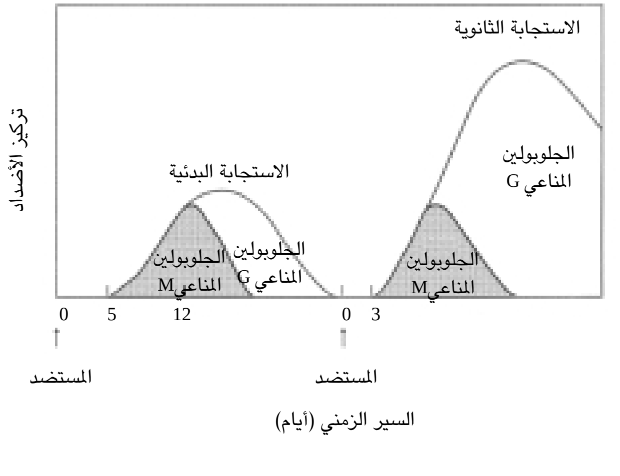
تقدم إلى	الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي MHC	مستقبلات Fc/C3 الشدفة المتبلورة/ مكون المتممة الثالث	الجزيئات المنبهة المشاركة				
الخلايا التائية	++	+	++	متحركة	ـ مجاور القشر للعقدة اللمفية		ـ الخلايا المتغصنة المتشابكة
الخلايا التائية	++	+	ـ	متحركة	ـ الجلد		ـ خلايا لانجرهانس
الخلايا التائية	++	+	ـ	متحركة	ـ اللمف		ـ الخلايا المكتومة
الخلايا البائية	ـ	+	ـ	ساكنة	. الخلايا المتغصنة المتشابكة		الخلايا المتغصنة الجريبية
الخلايا التائية والبائية	++ ++ ++	+ + +	-* -* -*?	متحركة ساكنة ساكنة	جريبات العقد اللمفية لب العقدة اللمفية الكبد (خلايا كوبفر) الدماغ (الخلية النجمية)		البلاعم
الخلايا التائية	=	الجلوبولين المناعي السطحي	-*	متحركة	النسيج اللمفاني		الخلية البائية (خاصة إذا فُعلِّت)

** تظهر عند التفعيل*

(الشكل 1-15): الخلايا المقدمة للمستضد



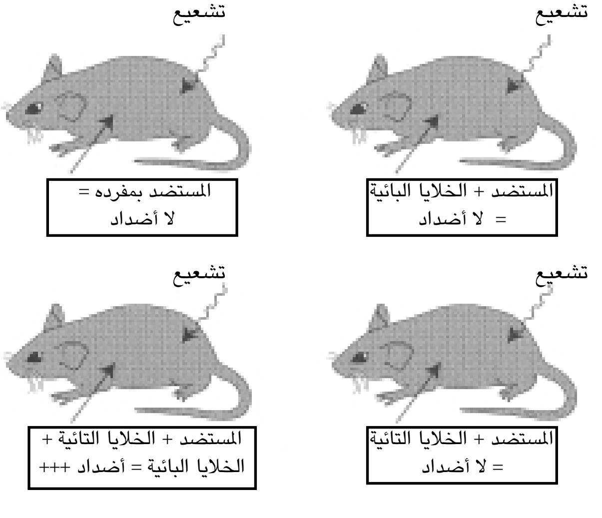
(الشكل 1-16): التآثر بين لجين جزيء التفريق العنقودي CD40L على الخلايا التائية وجزيء التفريق العنقودي CD40 على الخلايا البائية تحت تأثير الإنترلوكين 4 المؤدي لتبديل النمط الاسوي



(الشكل 1-17): الاستجابات الضدية البدئية والثانوية

تستجيب قلة من الخلايا البائية بشكل مباشر لمستضدات تدعى المستضدات المعتمدة على التائية (انظر القسم 1-2-1). و هي تملك محددات مستضدية متماثلة معاودة و تحرض الاستجابة الضدية من نوع الجلوبولين المناعي M بشكل سائد. قد تحرض مثل هذه المواد التكاثر غير النوعي لخلايا بائية ذاكرة أخرى و تعرف لذلك بمُحدثات الانقسام التفتلي للخلية البائية عديد النسائل (Polyclonal B-cell mitogens).

على كل حال فإن الخلايا البائية لن تستجيب بشكل مباشر لأغلب المستضدات، حتى ولو تم تقديمها من قبل الخلايا الإضافية الملائمة. هناك حاجة لإشارة ثانية لتحريض الخلية البائية و هذه الإشارة يتم توفيرها بشكل سوي من قبل الخلايا التائية. وأول ما عُرِض ذلك في تجارب النقل المقتبسة، نقل الخلايا البائية والمستضد للفئران المتلقيَة المشععة لايحرض أي استجابة ضدية (الشكل 1-18). وعلى أية حال، فإن إضافة الخلايا التائية تتسبب في استجابة ضدية رغم أن الخلايا التائية بمفردها كانت عاجزة عن توليد الأضداد (الشكل 1-18). تجعل الخلايا البائية الضد ومجموعة فرعية من اللمفاويات التائية تبدي فعلاً مساعداً. تدعى مثل هذه الخلايا بالخلايا التائية المساعدة (TH).



(الشكل 1-18): جملة نقل الخلية المقتبسة. توضح هذه الجملة أن كلا الخلايا التائية والبائية ضروري لإنتاج الضد النوعي لأغلب المستضدات

الخلايا التائية (T-Cells):

إن مساعدة الخلية التائية نوعية للمستضد. الخلايا التائية المساعدة التي استجابت للمستضد المقدم من قبل البلاعم هي فقط التي تستطيع أن تساعد الخلايا البائية الملتزمة لذلك المستضد لاحقاً (نظرية الانتقاء النسيلي لـ «بورنت»). تتعرف الخلايا التائية المساعدة على كل من المستضد و مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي كمركب، على الخلايا المقدمة للمستضد. ثم تتعرف على نفس المشاركة بين المستضد ومستضد الصنف الثاني الموافق على الخلية البائية الموافقة.

تلعب جزيئات الصنف الثاني دوراً هاماً في تفعيل الخلايا التائية المساعدة. لن تتعاون الخلايا التائية لفرد معين مع البلاعم والخلايا البائية لشخص آخر (أي من نمط مختلف لمستضد الكريات البيض البشرية HLA). تفشل جزيئات معينة من الصنف الثاني لمركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) على الخلايا المقدمة في التآثر مع بعض المستضدات كمقدمة لتحريض الخلايا التائية المساعدة. أفضل ما يشاهد هذا التأثير عندما يُدرس مستضد ببتيدي تخليقي بسيط. عُزي هذا النمط من التنظيم الجيني للاستجابات المناعية أصلاً إلى جينات مميزة للاستجابة المناعية يظن بأنها تتوضع ضمن مركب التوافق النسيجي الرئيسي على الكروموسوم السادس. وعلى كل حال فإن جزيئات الصنف الثاني ذاتها تقرر استجابة الفرد لمستضد أجنبي معين، لأنها تتآثر مع المستضد قبل تحريض مساعدة الخلايا التائية.

عندما تقابل الخلايا التائية المساعدة مستضداً للمرة الأولى، يتم تفعيل العدد المحدود الذي تفاعل مع ذلك المستضد لتوفير المساعدة للخلايا البائية ولكي يخضع لتحول الأرومات وتكاثرها. وبذلك يكون هناك ازدياد في عدد الخلايا التائية المساعدة النوعية المتوفرة عندما يتعرض الحيوان مجدداً، أي نسيلة متسعة (Expanded clone). تكون الاستجابة المناعية في التعرض التالي أو ما يتلوه أكثر سرعة وقوة.

هناك آليتين أُخريين تساعد على تحسين هذه الكفاءة. تملك الخلايا الذاكرة (التي تحمل الواصمة السطحية CD45 RO) أعداداً مزدادة من جزيئات الالتصاق

(مستضد وظيفة اللمفاويات 1 LFA-1، جزيء التفريق العنقودي 2 CD2، مستضد وظيفة اللمفاويات 3 LFA-3، جزيء الالتصاق داخل الخلايا I 1) (CAM-1 (انظر القسم 1-2-5) وكذلك نسبة أعلى من المستقبلات مرتفعة الألفة للمستضد ذي الصلة. ولذلك يتم تفعيل الخلايا الذاكرة بسهولة وتنتج تركيزات مرتفعة من الإنترلوكين 2 لكي تجلب المزيد من الخلايا التائية المساعدة من كلا النمطين 1 و 2 (انظر فيما يلي). وهكذا فإن ذاكرة الخلية التائية هي اشتراك ازدياد الخلايا التائية (الكمي) و تغير نوعي في كفاءة هذه الخلايا التائية.

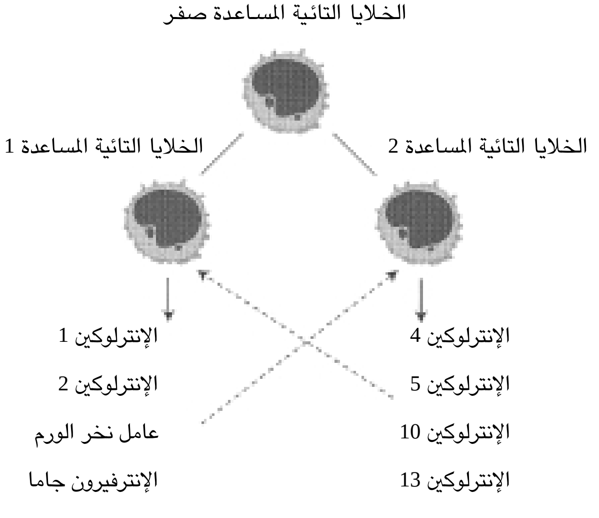
يكتنف التعرف على المستضد مستقبلات متعددة (مستقبلة الخلية التائية، جزيئات التفريق العنقودي CD4 أو CD8، و CD3) على سطح الخلايا التائية المساعدة (انظر القسم 1-2-3) الشكل 1-11) تُظهر الخلية البائية التي تتعرف على المستضد بالجلوبولينات المناعية المرتبطة بالسطح نفس الحواتم بشكل مختلف. وكمثال يمكن تمييز النواشب (Haptens) كمستضدية من قبل الخلايا التائية عندما تُقرن مع حامل فقط، ولكن الناشبة الحرة يمكن لها أن تتفاعل مع الضد.

تملك الخلايا التائية بروتينات سكرية مميزة لسطح الخلية التي تعمل كواصمات للتمايز لهذه الخلايا. يمكن أن يتم التعرف عليها من قبل الأضداد وحيدة النسيلة. تشاهد بعض هذه البروتينات السكرية فقط على مجموعات فرعية من الخلايا التائية (انظر الشكل 1-28).

تُجمع الخلايا التائية المساعدة في مجموعتين فرعيتين اعتماداً على بروفيلها السيتوكيني (Cytokine profile). تفرز الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) عامل نخر الورم (TNF) والإنترفيرون جاما وتتواسط بالتالي المناعة الخلوية. بالمقابل تفرز الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) الإنترلوكينات 4، 5، 10، 13 (الشكل 1-19) بشكل سائد وهي مسؤولة عن تنبيه إنتاج الأضداد القوي من قبل الخلايا البائية. يشار للخلايا التائية التي تبدي مرتسماً سيتوكينياً مشتركاً لكلا الخلايا التائية المساعدة 1 و 2 بالخلايا التائية المساعدة صفر (TH0). وليس من الواضح كيفية انتقاء الخلية التائية الأصلية للمرتسم السيتوكيني الذي ستفرزه ولكن هناك بينة توحي أن التعرض لبعض السيتوكينات هو تأثير هام. ينبه التعرض للإنترلوكين 4، و 6 تطور الخلايا التائية المساعدة 2، بينما يتسبب الإنترلوكين 12 والإنترفيرون

جاما في تطور خلية تائية تكتسب خواص الخلايا التائية المساعدة 1. تشير البينات الحديثة أن الخلايا التائية CD8 قادرة أيضاً على إفراز بروفيل سيتوكيني مطابق للخلايا التائية المساعدة 1 أو 2.

إن بروفيل (مرتسم) السيتوكين الخاص بالخلايا التائية المساعدة 1في الإنسان أساسي لحمايته ضد الممرضات داخل الخلوية بينما يترافق بروفيل الخلايا التائية المساعدة 2 مع الأدواء المتميزة بفرط إنتاج الأضداد بما في ذلك الجلوبولين المناعي E. تم إيضاح النتائج الإكلينيكية لتحريض استجابة TH1 أو TH2 بشكل واضح في المصابين بالجذام (Leprosy)، و هو داء عدوائي تسببه *المتفطرة الجذامية (Mycobacterium leprae)* وهي جرثوم داخل خلوي. يتطور داء محدود فقط في المرضى الذين يُرسون استجابة محصنة بواسطة TH1 (الجذام الدرني) لأن البلاعم لديهم قادرة على التحكم بكفاءة بالمتفطرة الجذامية. وبالمقابل فإن المرضى الذين ينتجون استجابة سائدة لـ TH2 يتطور لديهم الجذام الجذامي المُقعِد لأن الأضداد غير فعالة في معالجة الممرض داخل الخلوي.



(الشكل 1-19): الخلايا التائية المساعدة وبروفيلها السيتوكيني، تشير الأسهم المتقطعة إلى التثبيط

3-3-1 الاستجابات المتواسطة بالخلايا:

تُنفذ الاستجابات المتواسطة بالخلايا، النوعية للمستضد من قبل اللمفاويات التائية. تستطيع الخلايا التائية أن تحل الخلايا التي تعبّر مستضدات نوعية (السمية الخلوية Cytotoxicity) أو تُحرر السيتوكينات التي تحرض الالتهاب (فرط التحسس الآجل Delayed hypersensitivity). يتم تواسط هذين النمطين من استجابة الخلية التائية من قبل تجمعات مميزة، تنجم السمية الخلوية عن دور الخلايا التائية السامة للخلايا (Cytotoxic T;Tc) وفرط التحسس الآجل عن الخلايا التائية المساعدة. هذين النمطين من الخلايا التائية مسؤولان عن محاربة الممرضات داخل الخلوية (كل الڤيروسات، جراثيم وطفيليات معينة) التي لا تستطيع الأضداد أن تطالها.

تحل الخلايا التائية السامة للخلايا الخلايا المنعدية بالڤيروس. مثل هذه السمية الخلوية نوعية للڤيروس وتُقتل فقط الخلايا التي تعبر البروتينات الڤيروسية ذات الصلة على سطوحها (انظر الشكل 1-10). بما أن الخلايا المنعدية تعبّر البروتينات الڤيروسية السطحية قبل تجمّع جسيمات الڤيروس الجديدة والتبرعم الڤيروسي، فإن الخلايا التائية السامة للخلايا هامة في طور الشفاء من عدوى ما، مخربة الخلايا المنعدية قبل تولد جسيمات ڤيروسية جديدة.

مقارنة مع الخلايا التائية المساعدة، فإن الخلايا التائية السامة للخلايا تتعرف على المستضدات الڤيروسية مجتمعة مع جزيئات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC). وهي تبدي نوعية فائقة لمستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) الذاتية في أنها تستطيع أن تحل فقط الخلايا التي تعبّر نفس جزيئات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC). قد تؤثر جزيئات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) على قوة استجابة الخلايا التائية السامة للخلايا المستفعلة تجاه ڤيروس معين، وهو منبه انتقائي قوي آخر لتطور منظومة مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) متعددة الأشكال. تُقدَّم كل المستضدات داخلية المنشأ (بما في ذلك المستضدات الڤيروسية) في سياق مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) (انظر الشكل 1-10). من المحتمل أن تفعّل هذه

المشاركة بشكل مباشر الخلايا التائية +CD8، وتوفر بالتأكيد خلايا هدفية للسمية الخلوية للخلايا التائية المحرضة ڤيروسياً وآلية محتملة للضرر المناعي الذاتي.

يستلزم تحريض الخلايا التائية السامة للخلايا، خلايا سليفة والإنترلوكين 2 من الخلايا التائية المساعدة. يقدح زناد التحريض بواسطة جزيئات الصنف الأول المركبة مع المستضد الڤيروسي (انظر الشكل 1-10) ويتعرض للتنظيم من قبل خلايا تائية أخرى. وهو يتبع قوانين نظرية الانتقاء النسيلي لأن هذه الخلايا نوعية للمستضد.

تلعب الخلايا التائية السامة للخلايا دوراً في رفض الطعم. أول ما أوضح ذلك تجريبياً في تفاعل لمفاوي مختلط، حيث يتم زرع لمفاويات مجتمعة من أفراد مختلفين جينياً. لا تتكاثر الخلايا التائية المساعدة استجابة لجزيئات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) فحسب ولكن الخلايا التائية السامة للخلايا تنضج وتكون قادرة على حل الخلايا الهدفية التي تحمل جزيئات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) من الخلايا المنبهة. نوقشت صلتها بالزرع في الفصل الثامن.

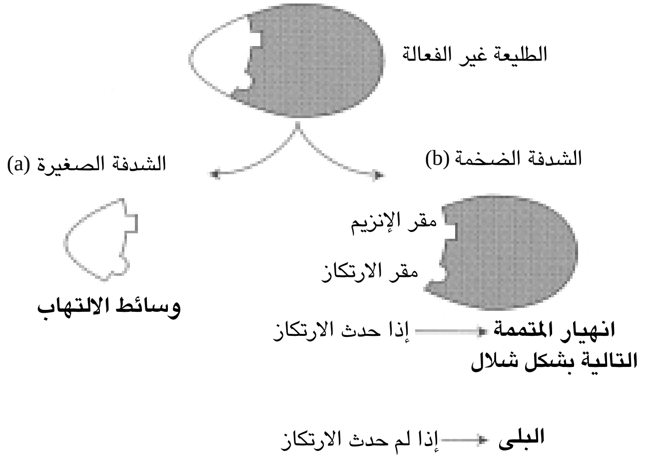
تكون تفاعلات فرط التحسس من النمط الآجل (DTH) متوسَطة بخلايا تائية نوعية تنتج سيتوكينات من نمط TH1 لدى التعرض للمستضد. اختبار التوبركولين (Tuberculin) (اختبار مانتو Mantoux) هو مثال جيد على تفاعلات فرط التحسس من النمط الآجل. يرسي الأفراد الذين أصيبوا بالعدوى مسبقاً بالمتفطرة السلية استجابة للخلية التائية تتطور خلال 24 إلى 72ساعة بعد حقن التوبركولين داخل الأدمة. ويتجلى ذلك إكلينيكياً بتورم وجساوة (Induration)؛ تكشف خزعة هذا المقر ارتشاحاً بالخلايا التائية والبلاعم. إن هستولوجية الأورام الحبيبية في التدرن والساركويد هي أمثلة أخرى على تفاعلات فرط التحسس من النمط الآجل. وكما في تحريض مساعدة الخلية التائية، فإن تحريض فرط التحسس الآجل قد يكون عرضة لتعدد أشكال مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC).

4-1 الآليات المستفعِلة غير النوعية:

إن هدف الاستجابة المناعية هو تدمير المستضدات الأجنبية، سواء كانت جزيئات خاملة أو كائنات حية غازية. رغم أن بعض أشكال الأضداد جيدة في استعدال مستضدات معينة، إلا أن هناك عوامل أخرى قد تؤثر على إزالة المستضد مثل تركيز المستضد، مقر دخول المستضد وسرعة الاستجابة المناعية. تستطيع عوامل غير نوعية معينة أن تقوّي تأثيرات الأضداد و بعض هذه العوامل أقدم من حيث التعبير التطوري من إنتاج الأضداد ذاتها. العوامل الرئيسية هي الخلايا البلعمية (Phagocytic cells) (البلاعم والكريات البيضاء متعددة النوى)، التي تزيل المستضدات (بما في ذلك الجراثيم)، والمتممة والتي تستطيع إما إن تدمر كائناً حياً أو تسهل بلعمته.

1-4-1 المتممة (Complement):

تتألف جملة المتممة من سلسلة من بروتينات مصلية مقلقلة بالحرارة والتي يتم تفعيلها بالدور .تتواجد المكونات بشكل سوي كطلائع غير فعالة، وحالما تفعّل يمكن لمكون المتممة أن يعمل كإنزيم (الشكل 1-20) يشطر جزيئات متعددة من المكون التالي في المتوالية (مشابهاً لشلال التخثر). يتم شطر كل طليعة إلى شدفتين أو أكثر. الشدفة الرئيسية (يشار إليها عادة بالرمز b) تملك مقرين فعالين حيوياً: الأول للارتباط إلى أغشية الخلية أو المركب القادح والآخر للشطر الإنزيمي لمكون المتممة التالي (الشكل 1-20) يكتنف السيطرة على المتوالية البلى (Decay) العفوي لأي مقرات اتصال مكشوفة والتعطيل النوعي بمثبطات المتممة. تملك الشدف الصغرى المتولدة عن تشطر المتممة خواصاً حيوية هامة في الطور السائل مثل الفعالية الجاذبة كيميائياً.

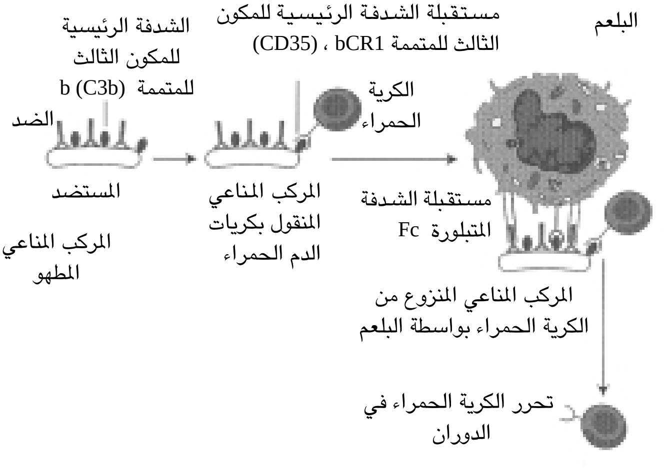


(الشكل 1-20): المبادئ الأساسية التي تستبطن تشطر مكونات المتممة

إن تاريخ اكتشاف سبل المتممة (Complement pathways) قد جعل المصطلحات مشوشة. تستعمل المصطلحات الجديدة في هذا الكتاب؛ وهذا قد يتعارض مع الكتب الأقدم.العديد من المكونات لها أرقام و لكنها لاتفعّل بالضرورة حسب تسلسل الأرقام العددي؛ يتوافق الترقيم مع ترتيب الاكتشاف وليس مع موقعها في المتوالية. تظهر المكونات المفعلة مع قضيب فوق العدد الخاص بهذا المكون (مثل: يفعّل مكون المتممة الأول C1 إلى مكون المتممة الأول المفعل C1) وشدف المكونات المفعلّة بحروف بعد الرقم (مثل انشطار مكون المتممة الثالث C3 بدئياً إلى شدفتين C3a و C3b).

الهدف الرئيسي لسبيل المتممة هو توفير سبل لإزالة أو تخريب المستضد، بغض النظر عما إذا كان قد غُطي بضد أم لا. إن حل المكروب الغازي كاملاً مثال نموذجي على فعالية المتوالية الكاملة لتفعيل المتممة، ولكنه ليس بالضرورة الدور الأكثر أهمية لها. من المحتمل أن الوظيفة المفتاحية للمتممة هي طهاية (Opsonization)المكروبات والمركبات المناعية؛ يتم التعرف بسهولة أكبر على المكروبات المغطاة (المطهوة) بالجلوبولينات المناعية و/ أو المتممة من قبل البلاعم وتكون أكثر جاهزية للارتباط والبلعمة عبر مستقبلات الشدفة المتبلورة للجلوبولين

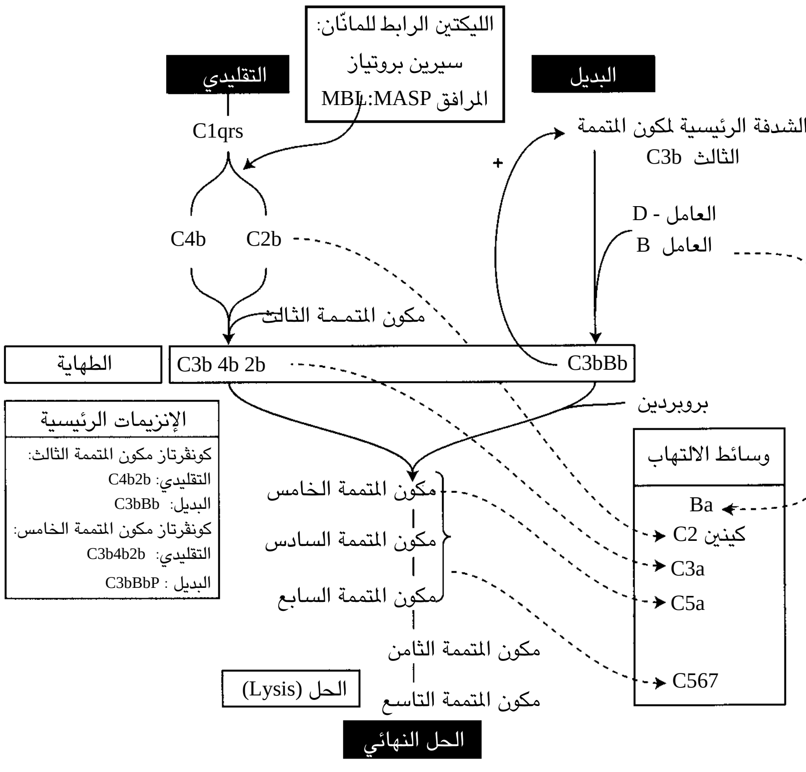
المناعي G ومستقبلات الشدفة الرئيسية للمكون الثالث C3b.



(الشكل 1-21): نقل المركبات المناعية بواسطة الكريات الحمراء إلى البلاعم في الكبد والطحال

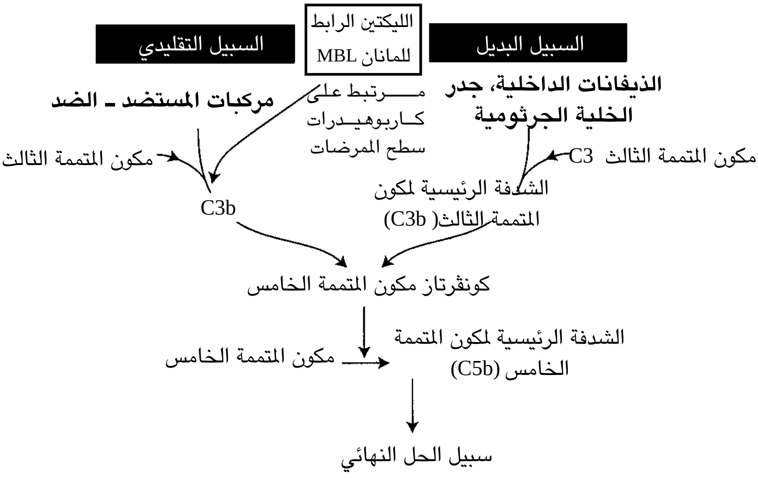
تُطهى المركبات المناعية بشكل مشابه بتفعيلها السبيل التقليدي للمتممة (انظر ما يلي)؛ يعاني الأفراد الذين ينقصهم أحد مكونات السبيل التقليدي من أدواء المركب المناعي. تنقل المركبات الذوابة في الدوران من مقر الالتهاب بواسطة الكريات الحمراء الحاملة CR1 والتي ترتبط بالعامل الثالث المفعّل (C3b) في المركب المناعي. تزال هذه المركبات من الكرية الحمراء حالما تصل الطحال أو الكبد والتي يتم إعادة تدويرها (Recycled) (الشكل 1-21).

تُولّد شدف المتممة الصغيرة في كل خطوة تقريباً في الشلال وتساهم في الاستجابة الالتهابية. يزيد بعضها النفوذية الوعائية (C3a) بينما يجذب البعض الآخر العدلات والبلاعم من أجل الطهاية والبلعمة التالية (C5a) (الشكل 1-22). لايعزز C5a العدلات في نقي العظم فحسب، ولكنه يحرك ويجذب العدلات إلى مقر الالتهاب حيث يزيد التصاقها، وهو ينظم بشكل صاعد أيضاً مستقبلات المتممة CR1 و CR3 على العدلات والبلاعم لكي تضخم البلعمة.



(**الشكل 1-22**): **وظائف سبل المتممة**

يحدث تفعيل المتممة بطورين: تفعيل مكون المتممة الثالث، يتلوه تفعيل الهجوم أو متوالية الحل. الخطوة الحرجة هي تشطّر عامل المتممة الثالث بواسطة إنزيمات مشتقة من المتممة تدعى كونفرتاز عامل المتممة الثالث (C3 convertases) تتوسط الشدفة الرئيسية (C3b) للمكون الثالث المفعل عدداً من الفعاليات البيولوجية (الشكل 1-22) يتم تشطر C3 بثلات طرق: التقليدي، البديل وسبيل الليكتين (Lectin) وكلها تستطيع توليد كونفرتاز مكون المتممة الثالث لكن استجابة لمنبهات مختلفة (الشكل 1-23) يستبطن الدور المحوري لمكون المتممة الثالث C3 في تفعيل المتممة في المرضى المصابين بعوز المكون الثالث الذين لا يستطيعون طهاية المُمْرضات أو المركبات المناعية، مما يؤهبهم بشكل تالٍ للعداوى الجرثومية وداء المركب المناعي.



(الشكل 1-23): سبل المتممة والعوامل المبدئة

أول ما وصف السبيل التقليدي. يتم تفعيله بعدد من المواد، والأكثر معرفة هي مركبات المستضد ـ الضد حيث يكون الضد من نوع الجلوبولين المناعي M أو G (الشكل 1-23) يسبب تفاعل الجلوبولين المناعي M أو G مع مستضده تغيراً موافقاً في ناحية الشدفة المتبلورة Fc من الضد لكي يكشف مقر ربط للمكون الأول في السبيل التقليدي C1q. إن C1q هو بروتين مشابه للكولاجين ملحوظ مؤلف من ست وحدات فرعية، مشابهاً بذلك باقة أزهار التيوليب عندما يُشاهد بالمجهر الإلكتروني. يتفاعل C1q مع الشدفة المتبلورة Fc عبر رؤوسه الكروية لكن الارتكاز بمقري ربط فراغي حرجين مطلوب للتفعيل. إن نواحي الشدفة المتبلورة Fc لمخموس الجلوبولين المناعي M كثيرة الفراغات بحيث يستطيع جزيء واحد من الجلوبولين المناعي M أن يُفَعِّل C1q؛ بالمقابل، فإن الجلوبولين المناعي G غير كفؤ لأن فرصة جزيئين عشوائيي الاستقرار من IgG لتكوين بعد المسافة الحرجة لتفعيل C1q قليلة نسبياً. لا تسبب الجلوبولينات المناعية A، D و E تفعيل السبيل التقليدي.

حالما يتم تفعيل C1q، ترتبط C1r و C1s بشكل تالٍ لتوليد فعالية إنزيمية (إستراز C1) (C1 estrase). من أجل المكون الرابع C4 والمكون الثاني C2 (انظر الشكل 1-22)، شاطراً كلا الجزيئيين إلى شدفتين a و b. كونفرتاز المكون الثالث

C3 للسبيل التقليدي هو المركب C4b2b*. الشدف الأخرى المتحررة هي C4a، C2a وببتيد مشابه للكينين متحرر من المكون الثاني C2. يشطر C4b2b (المفعّل) المكون الثالث C3 إلى شدفتين، الأولى C3a تمتلك فعالية ذيفانية تأقية و جاذبة كيميائية، والثانية هي التي ترتبط بالمركب المبدئ وتعزز كثيراً من الخواص البيولوجية للمتممة. المركب C4b2b3b المتولد هو إنزيم: كونفرتاز C5 الذي يُبدئ سبيل الحل النهائي (متوالية الهجوم).

وصف السبيل البديل أصلاً في عام 1954 ولكنه لم يُقبل حقيقة لغاية أواخر 1960. وهو أقدم من ناحية تطور السلالات من السبيل التقليدي، وغير كفؤ في الأنسجة، ويلزمه تركيزات مرتفعة من مختلف المكونات. التفاعل المركزي في هذا السبيل هو تفعيل المكون الثالث كما في السبيل التقليدي. على كل حال فإن السبيل البديل يولد كونفرتاز C3 بدون الحاجة للضد،المكون الأول، الرابع أو الثاني. وعوضاً عن ذلك فإن المفعّلات الأكثر أهمية هي جدر الخلية الجرثومية و الذيفانات الداخلية (الشكل 1-23).

يحدث التشطر البدئي للمكون الثالث في السبيل البديل بشكل مستمر وعفوي (انظر الشكل 1-22)، مولداً مستوى منخفضاً من الشدفة الرئيسية لمكون المتممة الثالث C3b. وهي مادة غير مستقرة، وإذا لم يوجد سطح متقبل مناسب عندها يبلى مقر الارتكاز في C3b ويصبح الجزيء غير فعال. وعلى كل، إذا كان هناك سطح متقبل مجاور، فإن جزيء C3b يمكن أن يرتبط ويبقى فعالاً. بعدها يستطيع C3b أن يستخدم العوامل D و B من السبيل البديل لإنتاج الإنزيم الفعال C3bBb. و للمادة الأخيرة خاصتين اثنتين: فهي تستطيع أن تسبب انهيار المزيد من المكون الثالث موفرة بذلك المزيد من C3b ويعرف ذلك باسم: عروة الارتجاع الإيجابي (Positive feed-back loop) للسبيل البديل. وبشكل بديل تصبح C3bBb ثابتة بوجود البروبردين لتشكيل كونفرتاز C5 للسبيل البديل.

وهكذا يكون هناك سبيلين لإنتاج كونفرتاز C5. في السبيل التقليدي يتكون من C3b، C4b و C2b، بينما ينتج في السبيل البديل عن C3b، Bb والبروبردين (الشكل 1-22).

** هناك تغيير حديث في التسمية: قد تظهر الكتب الأقدم الكونفرتاز باسم C4b2a.*

يًبدئ السبيل الثالث لتفعيل المتممة بواسطة الليكتين الرابط للمانّان (MBL) (يعـرف أيضـاً باسم البـروتين الرابط للمـانّـان)، وهو بروتين جـائل يرتبط بنهم إلى الكاربوهيدرات على سطح الكائنات الحية.

يعزى الليكتين الرابط للمانّان من الناحية البنيوية إلى C1q ويُفعّل المتممة عبر سـيرين بروتيـاز يعرف بـ (MASP) (سيرين بروتياز المرتبط بالليكتين الرابط للمـانّان MBL-associated serine protease) وهو مـشـابه لـ C1r و C1s في السبيل التقليدي. المستويات الجـائلة من الليكتين الرابط للمانّان محددة جينياً ويترافق العوز مع العداوى المتكررة في الطفولة.

يكتنف سبيل الحل النهائي (متوالية الهجوم) للمتممة الارتكاز المتتالي لمكونات المتممة الخامس، السادس، السابع، الثامن والتاسع، ويتسبب في حل الخلية الهدفية. وهذا الهدف قد يكون كرية حمراء (تستعمل بشكل شائع في المختبرات لإيضاح المتممة)، كائن حي غازي أو خلية منعدية بڤيروس. يرتبط مركب سبيل الحل إلى غشاء الخلية وتتشكل قناة عبر الغشاء. ويمكن مشاهدة ذلك بالمجهر الإلكتروني كاسطوانة مجوفة رقيقة الجدران قد تنساب عبرها الأملاح والماء. تؤدي هذه العملية إلى قَبْط الماء من قبل الخلية مؤدياً لتورمها وتخربها. يتم تقطيع شدف المتممة أثناء سبيل الحل النهائي. إن C5a وكذلك المركب C567 المفعل كلاهما وسائط قوية للالتهاب. الـ C5a جنباً إلى جنب مع C3a هو ذيفان تأقي أي أنه يسبب تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة مع ازدياد تالي في النفوذية الوعائية. لـ C5a أيضاً خاصية القدرة على جذب العدلات إلى موضع تفعيل المتممة (أي: جاذب كيميائي) (انظر الشكل 1-22).

إن التحكم بأي متوالية شلال شديد الأهمية، وخاصة عندما يتسبب في إنتاج وسائط التهابية محتملة الضرر الذاتي. يتم التحكم بسبيل المتممة بثلاث آليات:

1- يكون عدد من المكونات المفعلة غير مستقر بشكل متأصل؛ فإذا لم يكن البروتين التالي في السبيل متوفراً حالاً فإن المادة الفعالة تبلى.
2- هناك أيضاً عدداً من المثبطات النوعية، وكمثال مثبط الإستراز C1، العامل I و العامل H.

3- هناك بروتينات على أغشية الخلية تزيد من معدل انهيار مكونات المتممة المفعّلة.

تضمن هذه الآليات أن التأثيرات المؤذية المحتملة لتفعيل المتممة تبقى مقتصرة على المستضد البادئ بدون تضرر الخلايا الذاتي (الثوي). يدرج (الجدول 1-8) بعض البروتينات المنظمة للمتممة الهامة إكلينيكياً.

لدى اعتبار دور المتممة في الأحياء، يجب تذكر نقطتين هامتين:

1- كل مكونات المتممة هي بروتينات للطور الحاد (القسم 1-5-4) وتزداد سرعات التخليق خلال بضع أيام من الإصابة أو العدوى. تُخلّق أغلب المكونات من قبل البلاعم في الكبد.

2- هناك تآثر جدير بالاعتبار بين جملة المتممة والسبل الأخرى مثل سبل التخثر، حل الفبرين والكينين.

(الجدول 1-8): البروتينات التي تتحكم في سبل المتممة التقليدي والبديل (هذه ليست قائمة شاملة)

البروتين	الوظيفة	النتائج الإكلينيكية للعوز
المثبطات الجائلة		
مثبط الإستراز C1	يرتبط بـ C1r و C1s المفعّلين فاصلاً إياها من C1q	التفعيل فاقد التحكم للسبيل التقليدي مؤدياً للوذمة الوعائية العصبية الوراثية
العامل H	يربط الشدفة الرئيسية لمكون المتممة الثالث C3b مزيحاً Bb؛ تميم العامل I	يؤدي عوز العامل الثالث المكتسب للعداوى الجرثومية الراجعة
العامل I	سيرين بروتياز يشطر C3b. يعمل بشكل تآزري مع العامل H	كما في العامل I
مثبطات الغشاء		
مستقبلة المتممة 1 (CR1، CD35)	مستقبلة C3b	لا يسبب داءاً بشكل مباشر، انخفاض أعداد CR1 على الكريات الحمراء في الذئبة الحمامية المجموعية هو نتيجة للداء
عامل تسريع البلى (DAF، CD55)	يسرع بلى C3bBb بإزاحة Bb	لا يسبب عوز DAF بمفرده الداء
بروتيكتين (CD59)	يثبط تشكيل مركب السبيل الحال على الخلايا المثلية، يعبّر بشكل واسع على الأغشية الخلوية	يؤدي بالاشتراك مع عوز DAF إلى البيلة الهيموجلوبينية الليلية الانتيابية

1-4-2 البلاعم:

البلاعم هي المكافئ النسيجي للوحيدات وتمثل مع الوحيدات جملة وحيدات النواة البلعمية. تُشتق اللمفاويات والبلاعم من خلايا جذعية وثيقة الصلة في نقي العظم. تملك كل سلالة خلوية عاملاً منبهاً للمستعمرات مختلفاً وحالما تتمايز فهناك اختلافات واضحة بين الكريات البيض متعددة النوى والبلعميات وحيدة النواة واللمفاويات. وبينما تتطور أغلب الكريات البيض متعددة النوى في نقي العظم ولا تظهر إلا عندما تنضج فقط، فإن البلاعم تتمايز بشكل أساسي في الأنسجة. تجول الوحيدات لعدة ساعات فقط قبل دخولها الأنسجة حيث قد تعيش لأسابيع أو أشهر كبلاعم ناضجة. تكون بلاعم الأنسجة متغايرة في المظهر، والاستقلاب وربما في الوظيفة؛ وتتضمن البلاعم السنخية والصفاقية حرة الحركة، خلايا كوبفر الثابتة في الكبد وتلك التي تبطن أشباه الجيوب في الطحال. وعندما تصادف في نسج أخرى تدعى بالخلايا المنسجة (Histiocytes).

لجملة البلعميات وحيدة النواة وظيفة رئيسية وهي أن تبلعم الكائن الحي الغازي والمستضدات الأخرى. تملك البلاعم حبيبات حالة بارزة تحتوي الهيدرولازات الحمضية (Acid hydrolases) وإنزيمات أخرى مدَرِّكة تخرِّب بواسطتها المادة المبلعمة. قد تكون هذه المادة كائناً حياً عيوشاً مبتلعاً، خلية ميتة، حطاماً، مستضداً أو مركباً مناعياً. يجب أن تُفعّل البلاعم لكي تستطيع القيام بدورها بفعالية وفي هذه الحالة تبدي فعالية بلعمية وقاتلة مزدادة. تتضمن المنبهات السيتوكينات (انظر في الأعلى)، المواد التي ترتبط إلى مستقبلات سطحية أخرى (مثل مستقبلات الشدفة المتبلورة Fc للجلوبولين المناعي G أو مستقبلات عديدات السكاريد/ الذيفانات الداخلية الجرثومية) أو الوسائط الالتهابية الذوابة مثل C5a. قد يتسبب التفعيل في تحرر المونوكينات (Monokines) (السيتوكينات من الوحيدات) مثل عامل نخر الورم أو الإنترلوكين 1 التي قد تسبب ضرراً إضافياً في الأنسجة المصابة بالالتهاب. و كذلك فإن البلاعم مهمة أيضاً لتقديم المستضد إلى الخلايا الأخرى للجملة المناعية كما وصف سابقاً (انظر القسم 1-3-1، الشكل 1-10).

1-4-3 الكريات البيضاء متعددة النوى العدلة:

تلعب العدلات (Neutrophils) دوراً أساسياً في دفاع الجسم ضد العدوى الحادة. فهي تُخلّق و تُعبّر مستقبلات الالتصاق بحيث تستطيع الالتصاق بها وتهاجر خارج الوعاء الدموي ضمن الأنسجة. وهي تفعل ذلك استجابة لعوامل جاذبة كيميائياً تُنتَج في مقر الالتهاب؛ تتضمن مثل هذه المواد إنترلوكين 8، عوامل مشتقة من المتممة (مثل C3a و C5a)، الكاليكرين، السيتوكينات المتحررة بواسطة الخلايا التائية المساعدة 1 وعوامل جاذبة كيميائياً منتجة بواسطة الخلايا البدينة.

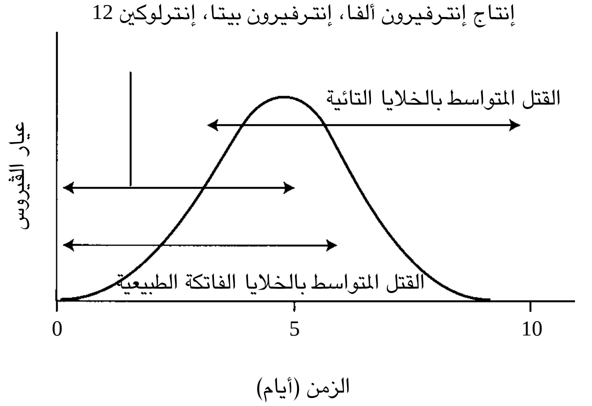
العدلات خلايا بلعمية. وتكون بأعلى درجات الكفاءة عندما تدخل الأنسجة. ومن الناحية المورفولوجية، فإن البلعمة متشابهة في كلا العدلات والبلعميات وحيدة النواة. للعدلات القدرة أيضاً على قتل وتدرّك المواد التي تأكلها. وهذا يستلزم مقداراً معتبراً من الطاقة ويترافق مع الهبة التنفسية (Respiratory burst) لاستهلاك الأكسجين، وازدياد فعالية تحويلة الهكسوز أحادي الفوسفات وإنتاج فوق الأكسيد (Superoxide).

1-4-4 السمية الخلوية المتواسطة خلوياً المعتمدة على الضد:

السمية الخلوية المتواسطة خلوياً المعتمدة على الضد (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) هي آلية يتم بواسطتها تخريب الخلايا الهدفية المغطاة بالضد بواسطة خلايا حاملة لمستقبلات الشدفة المتبلورة Fc (الخلايا الفاتكة الطبيعية، الوحيدات، العدلات)، بدون اكتناف مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC). لم تفسر آلية تخريب الخلية الهدفية بشكل كامل ولكنها تتضمن تحرر مكونات هيولية مثل البيرفورين (Perforin) والجرانزيمات (Granzymes) (كما في الخلايا التائية السامة للخلايا). من غير الواضح مدى الأهمية للسمية الخلوية المتواسطة خلوياً المعتمدة على الضد في دفاع الثوي ولكنها تمثل آلية إضافية يمكن بواسطتها التخلص من الجراثيم والفيروسات.

1-4-5 الخلايا الفاتكة الطبيعية:

تبدو الخلايا الفاتكة الطبيعية (NK cells) مثل لمفاويات حبيبية ضخمة. تستطيع أن تقتل الخلايا الهدفية، حتى مع غياب أي تنبيه ضدي أو مستضدي. وهي خلايا مفعّلة بشكل غير نوعي بعوامل مثل محدثات الانقسام التفتلي (Mitogens)، والإنترفيرون والإنترلوكين 12. تشكل الخلايا الفاتكة الطبيعية جزءاً متكاملاً من استجابة الثوي الباكرة للعدوى الڤيروسية (الشكل 1-24) الآلية الدقيقة التي تفرّق بواسطتها الخلايا الفاتكة الطبيعية بين الخلايا المنعدية وغير المنعدية ليست واضحة ولكن من المحتمل اكتناف مستقبلات سطح الخلية (الشكل 1-25) تُبدي الخلايا الفاتكة الطبيعية نمطين من المستقبلات السطحية NKR-P1: وهي مستقبلة من نمط الليكتين تتعرف على لجين الكاربوهيدرات على الخلايا الهدفية وتحرض القتل. يتحقق التوازن المعاكس لهذا التأثير بالتآثر بين مستقبلة تثبط القتل (تسمى المستقبلة المثبطة للقاتل KIR) ولجينها جزيئات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) على الخلايا الهدفية. قد يكوّن التداخل بهذا التآثر المثبط بواسطة التنظيم الهابط المثار ڤيروسياً أو تغير جزيئات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) آلية محتملة للقتل المتواسط بالخلايا الفاتكة الطبيعية.



(الشكل 1-24): دور الخلايا الفاتكة الطبيعية في الاستجابة المناعية الباكرة للعدوى الڤيروسية

الخلايا الفاتكة الطبيعية ليست خلايا مستمنعة بالمعنى الدقيق لأنها، مثل البلاعم، غير مقيدة نسيلياً ـ وهي تبدي نوعية أصغرية وليس لديها ذاكرة. إن مجال الأهداف المحتملة لها واسع. يقال بأن الحيوانات والمرضى النادرين معوزي وظيفة الخلية الفاتكة الطبيعية لديهم ازدياد في حدوث أورام معينة وعداوى ڤيروسية. لذلك يظن أن الخلايا الفاتكة الطبيعية مهمة في الترصد المناعي ضد الأورام. سلالتها الخلوية غير معلومة ولكن هناك بعض التراكب مع الخلايا التائية.



الشكل 1-25): تعرف الخلايا الفاتكة الطبيعية على الخلايا الهدفية؛ يتم تواسط القتل بالخلايا الفاتكة الطبيعية بدموج المستقبلة NKR-P1 مع لجينها الكاربوهيدراتي على الخلية الهدفية. ويثبط ذلك بالتآثر بين المستقبلة المثبطة (KIR) والصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) على الخلية الهدفية

5-1 نتيجة الاستجابات المناعية:

حالما تُبتدأ الاستجابة المناعية، تعتمد النتيجة النهائية على طبيعة وتوضع المستضد، وعلى فيما إذا كانت الاستجابة السائدة خِلطية أو متواسطة خلوياً، على نمط الأضداد المحدثة وفيما إذا كانت عمليات التقوية قد اكتنفت.

1-5-1 الوظائف المباشرة للضد:

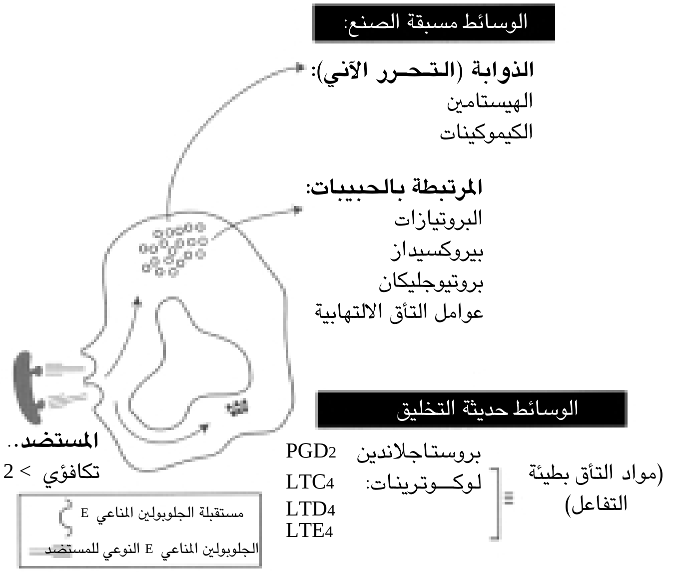
الاستعدال واحد من تأثيرات الضد المباشرة والجلوبولين المناعي M بشكل خاص جيد في ذلك.يمكن استعدال عدد من المستضدات بما في ذلك ذيفان الخناق

(Diphtheria)، وذيفـــان الكزاز (Tetanus) والعــديد من القـيــروســـات بواسطة الأضـداد. وحـالما تُسـتعدل لاتعد هذه المواد قـادرة على الارتبـاط بالمسـتقبلات في الأنسـجـة؛ وتزال مـركبـات المسـتضـد ـ الضـد الناتجـة عـادة من الدوران وتخـرب بواسطة البلاعم.

رغم أن الوظيفة الفيزيولوجية لأضداد الجلوبولين المناعي E مجهولة، فقد يكون لها دور في طرد الطفيلي من السبيل المعدي المعوي. تكون أضداد الجلوبولين المناعي مرتبطة في الحالة السوية إلى خلايا الأنسجة البدينة. يتسبب ارتكاز المستضد إلى أضداد الجلوبوليبن المناعي E في تحريض الخلايا البدينة، وتحرر عدد من وسائط تضرر الأنسجة (انظر الشكل 1-26 والفصل الرابع).

1-5-2 وظائف الأضداد غير المباشرة:

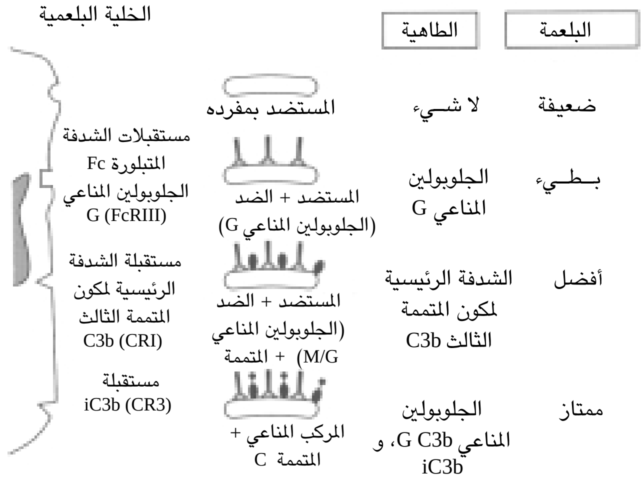
الطهاية (Opsonization) هي العملية التي يصبح المستضد بواسطتها مغطى بمواد (مثل الأضداد أو المتممة) تجعله أسهل ابتلاعاً بالخلايا البلعمية.إن تغطية المستضدات الجسيمائية أو الذوابة بأضداد الجلوبولين المناعي G تجعلها عرضة للخلايا التي تملك مستقبلات سطحية لقسم الشدفة المتبلورة Fc من الجلوبولين المناعي G (FcRIII) (الشكل 1-27) تملك كلا العدلات والبلاعم مستقبلات الشدفة المتبلورة Fc وتستطيع بلعمة المستضدات المغطاة بالجلوبولين المناعي G؛ وعلى كل حال فإن هذه العملية غير كفوءة إذا اكتنفت مستقبلات Fc بمفردها. يولد تفعيل المتممة بالضد (عبر السبيل التقليدي) أو بجدر الخلية الجرثومية (عبر السبيل البديل) C3b على سطح الكائنات الحية ويجعلها عرضة للارتباط بمستقبلات المكون الثالث C3 على البلاعم والعدلات (انظر الشكل 1-27). يعمل أحد المنتجات غيرالفعالة للشدفة الرئيسية لمكون المتممة الثالث C3b (iC3b) كطاهية أيضاً. تكون مستقبلات C3 عالية الكفاءة في تحريض البلعمة.



(الشكل 1-26): فرط التحسس المتواسط بالجلوبولين المناعي E

3-5-1 قتل الخلايا الهدفية:

تتضمن الخلايا الهدفية التي تقتل كنتيجة للاستجابة المناعية الكائنات الحية والخلايا التي تحمل مستضدات مبدّلة ڤيروسياً أو نوعية للورم على أسطحها. قد تقتل مباشرة بآليات نوعية للمستضد مثل الأضداد والمتممة، السمية الخلوية المتواسطة خلوياً المعتمدة على الضد (ADCC) أو الخلايا التائية السامة للخلايا. قد يتسبب إنتاج السيوكينات في القتل غير النوعي (انظر الجدول 1-6) وكذلك تفعيل الخلايا الفاتكة الطبيعية والبلاعم.



(الشكل 1-27): الطاهيات وعلاقتها بالبلعمة

1-5-4 الالتهاب: موجز مختصر

يُعرّف الالتهاب (Inflammation) بازدياد النفوذية الوعائية المصحوبة بارتشاح الخلايا الالتهابية، وبالأخص الكريات البيضاء عديدة النوى العدلة ولاحقاً البلاعم، اللمفاويات والخلايا البلازمية. قد تزداد النفوذية الوعائية بعدد من العوامل التي تتضمن شدف المتممة مثل C3a، C5a، العامل Ba وكينين المكون الثاني C2. تجذب بعض العوامل أيضاً (C3a، C5a و C567) العدلات وتحركها من نقي العظم؛ للسيتوكينات المتولدة عن الخلايا التائية المفعلة خواص مشابهة. إن تحريض الخلايا البدينة بواسطة الجلوبولين المناعي E طريقة لإحداث الالتهاب أيضاً، بسبب إطلاق الهيستامين واللوكوترينات (و هي مميزة تماماً عن السيتوكينات ـ الشكل 1-26) وسوف يناقش ذلك بشكل أوسع في الفصل الرابع.

تحرض السيتوكينات الالتهابية أيضاً (إنترلوكين 1، 6، 8) ازدياد تخليق بروتينات مصلية معينة في الكبد. تعرف هذه البروتينات باسم بروتينات الطور الحاد وتتضمن بروتينات تعمل كوسائط (كما في الطهاية ـ مكونات المتممة الثالث والرابع، البروتين المتفاعل C)، مثبطات إنزيمية (ألفا 1 أنتي تريبسين) أو كاسحات (Scavengers: هابتوجلوبين)؛ ولذلك يكون ازدياد التركيزات المصلية مفيداً في

الالتهاب. وبتعبير عملي، فإن القياسات المتتابعة للبروتين المتفاعل C (CRP)يعطي مؤشراً مفيداً على درجة واستدامة الالتهاب؛ وبما أن العمر النصفي للبروتين المتفاعل C عدة ساعات، فإن التغيرات في المستويات المصلية تعكس التغيرات السريعة في الالتهاب (مثل بعد العلاج بالمضادات الحيوية) بسرعة كافية لكي تكون مفيدة إكلينيكياً. وهذا على عكس الفبرينوجين (بروتين طور حاد آخر والعامل الرئيسي في سرعة تثفل الكريات الحمراء) (ESR) حيث تكون التغيرات أبطأ.

6-1 التنظيم المناعي:

إن تنظيم الاستجابة المناعية في سياق الداء البشري شديد الأهمية، قد تسبب الاستجابة المضطربة الداء المناعي الذاتي، الأرج أو العوز المناعي.

العوامل التي تنظم الاستجابة المناعية السوية مركبة (انظر إطار 1-3)، ولكنها تتضمن توافر المستضد، الكبت النوعي بواسطة الخلايا التائية (الجدول 1-7) وتوازن السيتوكينات المنتجة (القسم 1-3-2).

7-1 تنظيم الجملة المناعية: موجز

تنشأ جميع الخلايا اللمفانية في نقي العظم. إن طبيعة الخلية الجذعية اللمفانية غير الملتزمة غير واضح (انظر الشكل 1-1) من المهم فهم سبل التطور، وذلك ليس لتوضيح فيزيولوجية الاستجابة المناعية فحسب، ولكن لأن بعض حالات ابيضاض الدم (Leukemia) والعوز المناعي تمثل توقفاً في نضج الخلايا في مراحلها المبكرة من التطور (انظر الفصل الثالث).

تهاجر السليفات اللمفانية المخصصة لأن تصبح خلايا تائية من نقي العظم إلى قشر التوتة (Thymus)

يحدث المزيد من التمايز إلى الخلايا التائية الناضجة في قشر التوتة بتأثير الخلايا السدوية (Stromal) و جسيمات هاسال (Hassall). يترافق مرور الخلايا التائية من القشر التوتي إلى اللب باكتساب جزيئات بروتين سكري سطحي مميزة بحيث تكون الخلايا التوتية اللبية تشبه في الواقع الخلايا التائية المحيطية الناضجة. يتميز تطور الخلايا التائية في التوتة (الشكل 1-28) بعملية من الانتقاء الإيجابي

بحيث أن الخلايا التائية التي تتعرف و ترتبط بألفة منخفضة إلى شدف من المستضد الذاتي بالاشتراك مع مركب التوافق النسيجي الرئيسي الذاتي تتطور إلى تمام النضج. بالمقابل، فإن الخلايا التائية الأخرى التي لا تتعرف على مركب التوافق النسيجي الرئيسي الذاتي أو تتعرف و تربط المستضد الذاتي بألفة مرتفعة فإنها تُنتقى خارجاً (الانتقاء السلبي) ولا تتطور أبعد من ذلك. تقتل الخلايا التائية المنتقاة سلبياً نفسها بالاستماتة (Apoptosis) (الموت الخلوي المبرمج). إن خبن الخلايا التائية الآخذة بالتطور ذاتية التفاعل آلية هامة يتم التوقي من الأمراض المناعية الذاتية بواسطتها (الفصل الخامس). تم تلخيص دور التوتة في انتقاء الخلية التائية بشكل موجز من قبل فون بوهمر (von Boehmer) الذي نصّ على أن التوتة تنتقي النافع، تتجاهل عديم النفع و تخرب الضار (إشارة إلى الخلايا التائية ذاتية التفاعل).

(إطار1-3): العوامل التي تؤثر على الاستجابات المناعية

المستضد:

* الطبيعة: تميل المستضدات عديدة السكاريد لاستخلاص استجابة سائدة بالجلوبولينات المناعية M و G2 مقارنة بالمستضدات البروتينية التي تستخلص استجابات خلوية وخِلطية.
* الجرعة: تحض الجرعات الكبيرة من المستضد في حيوانات التجارب حدوث التحمل.
* طريق الإعطاء: يستخلص لقاح شلل الأطفال المعطى فموياً استجابة ضدية أقوى من إعطائه حقناً عضلياً.

الأضداد:

* يمكن استعمال الإعطاء السلبي للأضداد لتحوير الاستجابات المناعية، مثل: الإعطاء الأمومي لأضداد مستضد ريسيوس للكريات الحمراء لتوقي الداء الانحلالي لدى الوليد بإزالة الكريات الحمراء الجنينية من دوران الأم.

السيتوكينات:

* تؤثر السيتوكينات المتحررة من الخلايا التائية المساعدة 1 و 2 على نمط الاستجابة المناعية. تُفضّل سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1تطور المناعة الخلوية بينما تُفضّل سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 2 تشكيل الأضداد.

الجينات:

* تتحكم الجين المرتبطة بمركب التوافق النسيجي الرئيسي بالاستجابات المناعية لمستضدات نوعية، مثل: ميّزت الدراسات في الفئران سلالات عالية الاستجابة لمستضدات معينة ولكنها مستجيبات ضعيفة لمستضدات أخرى. ويعكس ذلك في الإنسان بالرابطة القوية بين جينات معينة لمركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) وتطور الداء المناعي الذاتي.
* قد تؤثر أيضاً جينات من غير مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) على الاستجابات المناعية، مثل: تتسبب الطفرة في جين إنزيم التأشب المسؤولة عن مراتبة جينات مستقبلة الخلية التائية والجلوبولين المناعي في العوز المناعي المشترك الوخيم في الرضع.

بالمقابل، يحدث تطور الخلية البائية في نقي العظم ويعتمد بشكل وثيق على التآثر بين بروتين سكري سطحي على الخلايا السدوية غير اللمفانية الذي يدعى عامل الخلية الجذعية (SCF) ومستقبلته على سليفات الخلية البائية ـ عتيدة التيروزين كيناز (tyrosine kinase Kit) يحرض تفعيل العتيدة بعامل الخلية الجذعية المراحل الباكرة من تطور الخلية البائية؛ تحدث المراحل اللاحقة من تطور الخلية البائية تحت تأثير السيتوكينات المفرزة بالخلايا السدوية وخاصة الإنترلوكين 7.

التوتة ونقي العظم أعضاء لمفانية بدئية. وهي تحتوي خلايا تخضع لعملية النضج من الخلايا الجذعية إلى الخلايا الحساسة للمستضد (والمقيدة للمستضد). عملية النضج هذه مستقلة عن التنبيه المستضدي في الحيوان. بالمقابل، فإن الأعضاء اللمفانية الثانوية هي التي تحتوي خلايا متفاعلة للمستضد في عملية إعادة الدوران عبر الجسم. وتتضمن العقد اللمفية، الطحال والأنسجة اللمفانية المرتبطة بالمخاطية (Mucosal-associated lymphoid tissues). يغير التنبه المستضدي الخواص النسبية لأنماط الخلايا الناضجة في الأنسجة الثانوية.

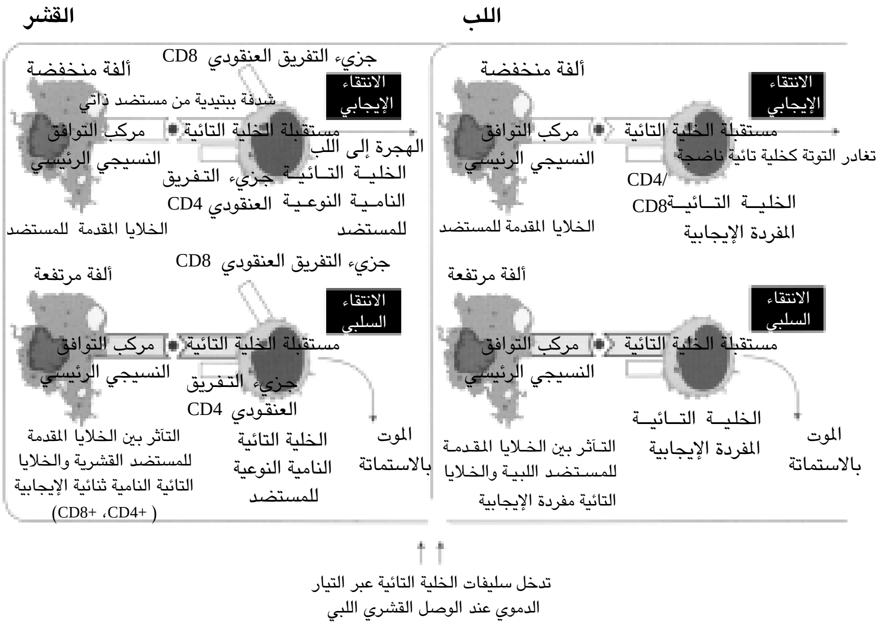
تجول الخلايا التائية والبائية المحيطية بطراز محدد عبر الأعضاء اللمفانية الثانوية (الشكل 1-29) أغلب الخلايا معادة الدوران هي خلايا تائية وتستغرق الدورة الكاملة حوالي 24 ساعة؛ يتم إعادة دوران بعض الخلايا البائية ومنها الخلايا البائية الذاكرة مديدة العيش.يتأثر دوران اللمفاويات بشكل قوي بجزيئات الالتصاق على سطح اللمفاوية الذي يعمل كعامل أبابة (Homing) موجهاً الخلايا إلى لجيناتها الخاصة على الوريدات البطانية العالية للعقد اللمفية والنسيج المخاطي. وكمثال فإن السيليكتين L هو بروتين سكري سطحي على اللمفاويات مسؤول عن الأبابة إلى العقد اللمفية (انظر القسم 1-2-5) و (الجدول 1-4).

إن هندسة العقدة اللمفية مكيفة بشكل جيد لوظيفتها (الشكل 1-29). الشبكة اللمفية التي تنزح مجمل الحيز خارج الوعائي في الأنسجة متصلة بالعقدة اللمفية بواسطة الأوعية اللمفية، وهذه تخترق محفظة العقدة اللمفية وتنزح في

الجيب المحيطي، ومنه تتفرع جيوب أخرى لكي تدخل العقدة اللمفية مارة عبر القشر إلى اللب ومنه إلى الأوعية اللمفية الصادرة. توفر هذه الشبكة الجيبية جملة ترشيح ممتازة للمستضدات التي تدخل العقدة اللمفية من الأنسجة المحيطية (الشكل 1-29).

يحوي القشر جريبات ابتدائية من اللمفاويات البائية، محاطة بالخلايا التائية في المنطقة المجاورة للقشر. هناك شبكة من الخلايا المتشابكة (التي تعبر مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي) (انظر القسم 1-2-4) عبر العقدة اللمفية. من المحتمل أنه يتم ترشيح المستضد و من ثم يُقدّم إلى الخلايا اللمفانية بواسطة هذه الخلايا المتشابكة. لدى حدوث التحدي المستضدي يتطور الجريب الإبتدائي في العقدة اللمفية إلى جريبات ثانوية. وبالمقارنة مع الجريبات الإبتدائية، فإن الجريب الثانوي يمتلك مراكز منتشة (Germinal centers). وتشمل هذه خلايا بائية مع القليل من الخلايا التائية المساعدة ومنطقة قشرية من الخلايا البائية الأصلية للجريب الابتدائي. تكون الخلايا البائية في الجريب الثانوي مفعلة بالمستضد وأكثر نضجاً؛ وأغلبها تمتلك الجلوبولين المناعي G على أسطحها، بينما تحمل الخلايا الموجودة في الجريب الإبتدائي والمنطقة القشرية كلا الجلوبولين المناعي D و M. تهاجر الخلايا البائية المفعلة من الجريب إلى اللب، حيث تتطور إلى الخلايا البلازمية في الحبال اللبية قبل تحرر الأضداد في اللمف الصادر.

إن هندسة الطحال مماثلة. يكون اللب الأبيض حول الشرينات مرتباً في مناطق من الخلايا التائية والبائية مع جريبات أولية وثانوية (الشكل 1-30). يسبب التحدي المستضدي اتساع اللب الأبيض مع تفعيل الخلية البائية وتطور الجريبات الثانوية. تهاجر الخلايا البلازمية إلى اللب الأحمر.

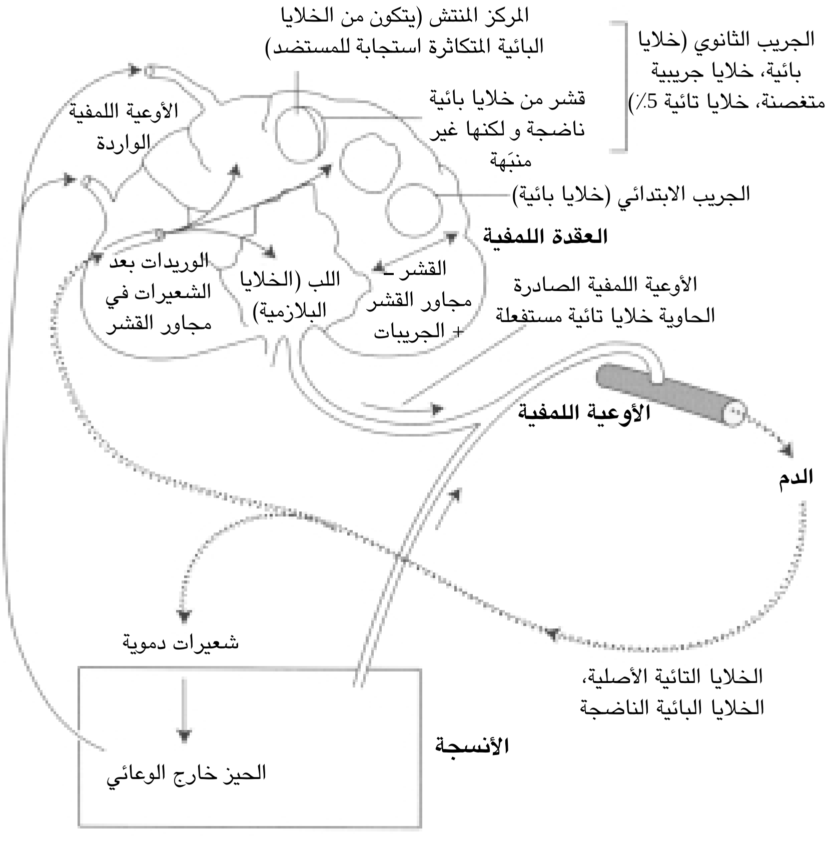


(الشكل 1-28): تمثيل مبياني لانتقاء الخلية التائية في التوتة

8-1 الضرر النسيجي الناجم عن الجملة المناعية:

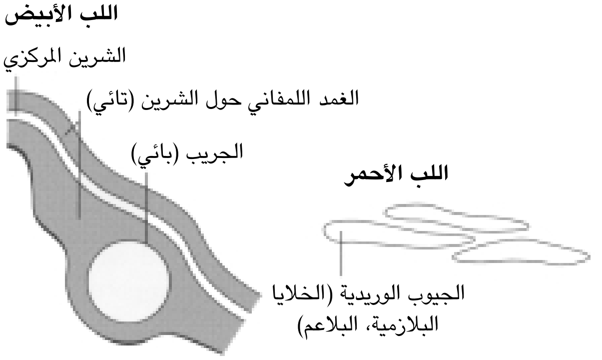
قد يسبب تعرف الأضداد على المستضد لسوء الحظ ضرراً نسيجياً عارضياً وكذلك التخريب المقصود للمستضد. تدعى التفاعلات المتسببة بالضرر النسيجي عادة تفاعلات فرط التحسس (Hypersensitivity reactions). وقد ميز جل (Gell) وكومبس (Coombs) أربعة أنماط (الجدول 1-9). أغلب تفاعلات فرط التحسس غير مقتصرة على نمط مفرد، ولكنها تكتنف عادة مزيجاً من الآليات.

تفاعلات فرط التحسس العاجلة (النمط 1) هي تلك التي يتآثر فيها المستضد مع الجلوبولين المناعي E المرتبط إلى الخلايا البلازمية النسيجية أو الأسسات. يسبب تفعيل الخلايا البدينة التالي لهذا التآثر السطحي الخلوي تحرر المواد الفعالة دوائياً (انظر الشكل 1-26). تفاعلات النمط الأول سريعة.



(الشكل 1-29): سبل إعادة دوران اللمفاويات. إن معظم الخلايا التائية الأصيلة التي تدخل قشر العقدة اللمفية من الدم سوف تغادر العقدة في الحال عبر الأوعية اللمفية الصادرة. أما الخلايا التائية الأصيلة التي تتعرف على مستضد نوعي فتتمايز إلى خلايا تائية مستفعلة قبل دخولها الدوران ثانية. تتبع عودة الدوران للخلية البائية طريقاً مماثلاً؛ أما الخلايا البائية التي تواجه مستضداً نوعياً فتتكاثر لتشكل المراكز المنتشة

(الشكل 1-30): تنظيم الطحال



كمثال؛ إذا حقن المستضد في الجلد قد يشاهد فرط التحسس العاجل خلال 5-10 دقائق كتفاعل الانتبار والوهيج (Wheal and flare reaction). عادة ما توجه استجابات الجلوبولين المناعي E نحو المستضدات التي تدخل عبر السطوح الظهارية، أي المستضدات المستنشقة أو المبتلعة. يحتاج إنتاج الجلوبولين المناعي E إلى الخلايا التائية المساعدة ويتم تنظيمه بالسيتوكينات المشتقة من الخلية التائية: إنترلوكين 4 و 13 هي التي تنبه إنتاج الجلوبولين المناعي E، أما الإنترفيرون جاما فهو مثبط. يعتمد التوازن بين المساعدة والكبت على العديد من المتغيرات التي تتضمن طريق تناول المستضد، تركيبه الكيميائي، طبيعته الفيزيائية، توظيف مساعدات أو عدمه و الأساس الجيني للحيوان.في الإنسان، هناك ميل وراثي نحو فرط التحسس المتواسط بالجلوبولين المناعي E، رغم أن الجينات المتعلقة للميل التأتبي هذا لا تحدد العضو الهدفي ولا الداء. تشمل الأمثلة الإكلينيكية لتفاعلات النمط الأول التفاعلات التأقية الناجمة عن سَمَم (Venom) النحل والأدوية، وكذلك الداء التأتبي لحمى الكلأ والربو (انظر الفصل الرابع).

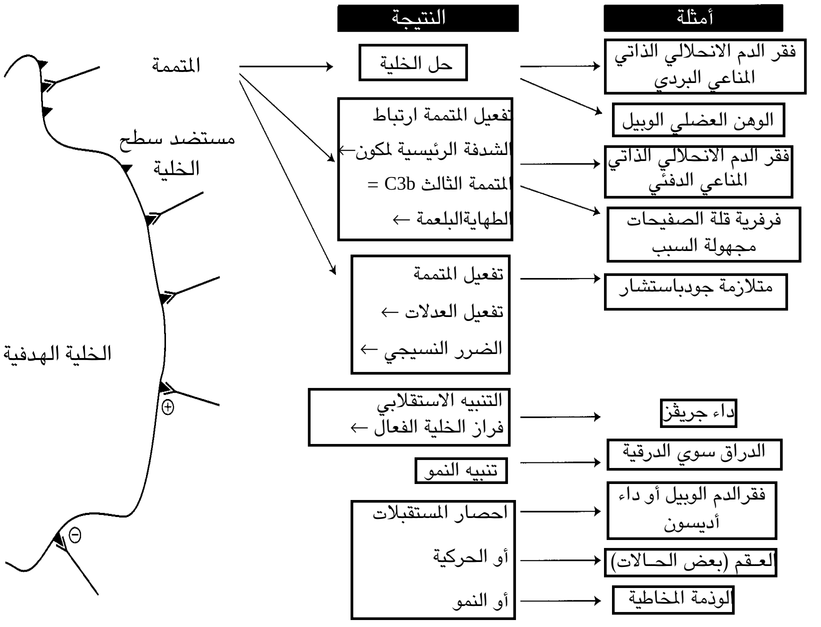
تُبتدأ تفاعلات النمط الثاني بضد يتفاعل مع محددات مستضدية و التي تشكل جزءاً من الغشاء الخلوي. تعتمد نتائج هذا التفاعل على اكتناف المتممة أو الخلايا الإضافية أو عدمه، وفيما إذا كان استقلاب الخلية متأثراً (الشكل 1-31) يمكن للجلوبولينين المناعيين M و G أن يُكتنفا في تفاعلات النمط الثاني. أفضل الأمثلة الإكلينيكية هي بعض أدواء المناعة الذاتية النوعية (انظر الفصل الخامس)، وحالات فقر الدم الانحلالي المناعي (انظر الفصل السادس عشر) (انظر الجدول 1-9).

(الجدول 1-9): أنماط فرط التحسس ـ الآلية، أمثلة على الداء والمعالجة ذات الصلة

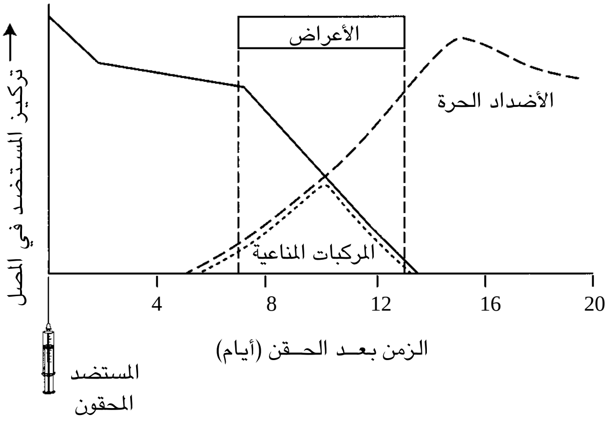
الأنماط	الآلية	المعالجة	الداء
العاجل النمط 1	* إنتاج الجلوبولين المناعي E * زوال حبيبات الخلايا البدينة	* تجنب المستضد * مثبتات الخلايا البدينة (ثنائي صوديوم جروموجليكات)	* التأق * الأدواء التأتبية
	* الوسائط: الهيستامين لوكوترينات الوسائط المترافقة بالحبيبات	* مضادات الهيستامين * مناهضات مستقبلة اللوكوترين *الكورتيكوستيرويدات	
المستضد المرتبط بالخلية النمط 2	* أضداد الجلوبولين المناعي G / M: ـ حل المتممة	* الكبت المناعي و/أو مبادلة البلازما	* فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي البردي * الوهن العضلي الوبيل
	ـ تفعيل العدلات		* متلازمة جودباستشار
	ـ الطهاية	* استئصال الطحال/ الجلوبولينات المناعية وريدياً	* فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الدفئي * فرفرية قلة الصفيحات المناعية
	ـ التنبيه الاستقلابي ـ الأضداد الحاصرة	* تصحيح الاستقلاب * إعاضة العوامل الناقصة بسبب الضمور	* داء جريفر * فقر الدم الوبيل * الوذمة المخاطية * العقم (بعض الحالات)
المركب المناعي النمط 3	تركيزات مرتفعة من المركبات المناعية، بسبب ثبات المستضد وإنتاج الأضداد، مؤدياً لتفعيل المتممة والالتهاب	* ازالة/تجنب المستضد إذا أمكن * الأدوية المضادة للالتهاب: اللاستيرويدية ـ الكورتيكوستيرويدات * التثبيط المناعي: سيكلوفوسفاميد * مبادلة البلازما لإنقاص مستوى الوسيط	* داء المصل * التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي * الجذام الجذامي * الذئبة الحمامية المجموعية * التهاب الأوعية الجلدي * بعض حالات التهاب كبيبات الكلى
فرط التحسس الآجل النمط 4	* إنتاج سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 * جذب اللمفاويات و البلاعم بالسيتوكينات * تفعيل البلاعم	* احصار إنتاج السيتوكين: سيكلوبيورين أزاثيوبرين * مضادة للالتهاب كورتيكوستيرويدات * انقاص فعالية البلاعم: كورتيكوستيرويدات * إزالة المستضد	* رفض الطعم * داء الطعم حيال الثوى * التدرن، الجذام، الدرني * التهاب الجلد التماسي

يجب التذكر بأن أدواء مناعية ذاتية أخرى نوعية للعضو قد تكون ناجمة عن التحسس الذاتي للخلايا التائية.تم تنسيل خلايا تائية ذاتية التفاعل من مرضى مصابين بالتهاب المفصل الروماتويدي والتصلب العديد، الأدواء التي قد يكون لمثل الخلايا التائية هذه فيها دوراً أولياً. و في أدواء أخرى مثل داء جريڤز 'Graves disease)، فإن للأضداد الذاتية دوراً إمراضياً أولياً، رغم وجود خلايا تائية تفاعلية نوعية أيضاً. و ليس من الواضح فيما إذا كانت هذه الخلايا التائية من أدوات تعزيز إنتاج الأضداد (تأثير أولي) أو أن التحسيس ثانوي لتضرر الأنسجة.

تنجم تفاعلات النمط الثالث عن وجود المركبات المناعية في الدوران أو في الأنسجة. يعتمد توضع المركبات المناعية على حجمها، شحنتها، طبيعة المستضد والتركيز الموضعي للمتممة. إذا تراكمت في الأنسجة بكميات كبيرة، فإنها قد تفعّل المتممة والخلايا الإضافية وتنتج ضرراً نسيجياً شاملاً. تفاعل أرتوس Arthus reaction) مثال تقليدي حيث يحقن مستضد في جلد حيوان تم تحسيسه سابقاً. يتسبب تفاعل الضد مسبق التشكل مع هذا المستضد في تركيزات مرتفعة من المركبات المناعية الموضعية؛ و هذا يسبب تفعيل المتممة و جذب العدلات ويتسبب في الالتهاب الموضعي خلال 6-24 ساعة بعد الحقن. داء المصل (Serum sickness) هو مثال آخر حيث يحدث في هذه الحالة شرى (Urticaria)، آلام مفصلية والتهاب كبيبات الكلى بعد حوالي 10 أيام بعد التعرض البدئي للمستضد. هذا هو الوقت الذي يتفاعل فيه الضد من نوع الجلوبولين المناعي G المنتج استجابة للتنبيه المستضدي مع المستضد المتبقي لكي يشكل مركبات مناعية جائلة ذوابة (الشكل 1-32). حالما تتشكل هذه المركبات المسببة للضرر، ينقص تركيز المستضد بشكل سريع، ولا تستمر العملية إلا بمقدار بقاء المستضد ولذلك فهي ذاتية التحدد عادة. تتضمن الأمثلة الإكلينيكية الأخرى الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) (انظر الفصل الخامس)، التهاب كبيبات الكلى (انظر الفصل التاسع) والتهاب الأسناخ الأرجي الخارجي (انظر الفصل الثالث عشر).



(الشكل 1-31): فرط التحسس المرتبط بالخلية



(الشكل 1-32): تشكيل المركب المناعي في داء المصل الحاد

تُبتدأ تفاعلات النمط الرابع بالخلايا التائية التي تتفاعل مع المستضد و تحرر سيتوكينات الخلية التائية المساعدة 1. تجذب السيتوكينات الخلايا الأخرى وخاصة البلاعم التي تحرر بدورها إنزيمات الجسيمات الحالة. يتكون التحسس في فرط التحسس الآجل من الناحية الهستولوجية، من اللمفاويات المرتشحة، البلاعم وأحياناً الكريات البيضاء متعددة النوى اليوزينية. تبدي الآفات المزمنة نخراً، تليفاً وأحياناً تفاعلات ورامية حبيبية. يفيد فهم الآليات التي تؤدي إلى الضرر النسيجي لإيجاد المعالجة ذات الصلة (انظر الجدول 1-9).

9-1 النتيجة:

كان الهدف من هذا الفصل إعطاء موجز عن الجملة المناعية مع مرجعية خاصة للأدواء البشرية. وللحصول على صورة كاملة فمن الضروري العودة إلى نقاط محددة في بعض المناطق المثيرة للجدل. ولذلك فإنه من المناسب الإشارة إلى أن العديد من المواضيع هي موضع الاستقصاء المكثف ويجب الحفاظ على تفتح الذهن في حال بروز أسئلة غير متوقعة. توفر المبادئ التي تم شرحها أعلاه الأساس لفهم علم المناعيات الإكلينيكي ــ موضوع هذا الكتاب.

* قراءات للاستزادة:

- Carrofi MC (1998) CD21/CD35 in B cell activation. *Semin. Immunol.* 10,279-86.
- Del Prete C (1998) The concept of type-1 and type-2 helper T cells and their cytokines in humans. *Int. Rev. Immunol.* 16,427-55.
- Dudler J & So AK (1998) T cells and related cytokines. *Curr. Opin. Rheumatol.* 10 (3),207-11.
- Hoflowood K & Goodlad JR (1998) Germinal centre cell kinetics. *I. Pathol*. 185, 229-83.
- Janeway C & Travers P (1997) Immunobiology, the Immune System in Health and Disease, 3rd edn. Current Biology Ltd, London.
- Kirschfirik M (1997) Controlling the complement system in inflammation. Immunopharmacology 38,51-62.
- Luster AD (1998) Chemokines - chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N. Engl. J. Med.* 338,436-45.

Mosman T & Sad S (1996) The expanding universe of T cell subsets Thl, Th2 and more. *Immunol.* Today 17,138-41.
- Roitt IM (1997) Essential Immunology, 9th edn. Blackwell Science, Oxford.
- Sfites DP & Terr A (1997) Basic and Clinical Immunology, 9th edn, Appleton and Lange, Connecticut.
- Whaley K & Schwaeble W (1997) Complement and complement deficiencies. *Semin. Liver*. Dis. 17(4),297-310.

* الأسئلة :

1- أي من الخلايا معروفة باكتنافها في التقديم البدئي للمستضد إلى اللمفاويات التائية؟

أ ـ الخلايا المتغصنة

ب ـ الخلايا البلازمية

ج ـ الكريات البيضاء متعددة النوى العدلة

د ـ الكريات الحمراء

هـ ـ الصفيحات

2- أي من الخلايا التالية يظن بأنها من سلالة الوحيدات ـ البلاعم؟

أ ـ الخلايا «المحجبة» (Veiled) من اللمف

ب ـ الخلايا المتغصنة الجريبية في العقد اللمفية

ج ـ خلايا كوبفر في الكبد

د ـ الخلايا المنسجة في الأنسجة

هـ ـ الوحيدات في الدم

3- لاتستطيع الخلايا البائية أن تنتج الأضداد النوعية بدون مساعدة الخلايا التائية

صحيح/ خطأ

4- أي من الخلايا التالية تنتج الجلوبولين المناعي E؟

أ ـ الخلايا البدينة

ب ـ اليوزينيات

ج ـ الأسسات

د ـ اللمفاويات التائية

هـ ـ الخلايا البلازمية

5- تُرمَّز السلاسل الثقيلة والخفيفة لجزيئات الجلوبولين المناعي بجينات على نفس الكروموسوم.

صحيح/خطأ

6- تستطيع الخلية البائية المفردة أن تصنع أضداداً مختلفةً متعددة ذات نوعيات رابطة للمستضد مختلفة.

صحيح/ خطأ

7- أي من التالي على الخلية المقدمة معروف بإمكانية اللمفاويات التائية المساعدة أن تتعرف عليه ؟

أ ـ مستضد الصنف الأول من مستضدات الكريات البيض البشرية

ب ـ مستضد الصنف الثاني من مستضدات الكريات البيض البشرية

ج ـ المستضد المعالج

د ـ مستضد CD8

هـ ـ الجلوبولين المناعي السطحي

8- يتسبب تفاعل اللمفاوية المختلط في أي من التالي؟

أ ـ تكاثر الخلايا البلازمية

ب ـ تكاثر الخلايا التائية المساعدة

ج ـ تحريض إنتاج الأضداد

د ـ تحريض الخلايا التائية السامة للخلايا

هـ ـ تكاثر الخلايا البائية

9- يُفَعِّل الذيفان الداخلي سبيل المتممة التقليدي.

صحيح / خطأ

10- أي من العبارات التالية صحيح فيما يتعلق بالسبيل البديل؟

أ ـ يشكل البروبردين جزءاً من كونفرتاز المكون الخامس C5

ب ـ أقدم من السبيل التقليدي من ناحية تطور السلالات

ج ـ يمكن أن يتم تفعيله بجدر الخلية الجرثومية

د ـ هناك عروة ارتجاع إيجابية

هـ ـ أفضل تقييم لفعاليته في الأحياء بمستويات المكون الرابع C4

11- أي من الخلايا التالية بلعمية ؟

أ ـ البلاعم

ب ـ اللمفاويات

ج ـ الوحيدات

د ـ الكريات البيضاء متعددة النوى العدلة

هـ ـ الخلايا البلازمية

12- أي من التالي يكتنفه فرط التحسس من النمط الأول بشكل تقليدي؟

أ ـ الجلوبولين المناعي M

ب ـ الجلوبولين المناعي D

ج ـ البلاعم

د ـ الجلوبولين المناعي E

هـ ـ الخلايا البدينة

13- إن تفاعلات فرط التحسس من النمط الثالث هي نتيجة مباشرة للتآثر بين الخلايا التائية المحسسة والمستضد.

صحيح/ خطأ

14- من المعروف أن الخلايا الفاتكة الطبيعية يتم تفعيلها بواسطة الإنترفيرون جاما.

صحيح/ خطأ

15- الطهاية هي العملية التي تبتلع فيها المستضدات من قبل البلاعم وتهضم.

صحيح/ خطأ

16- أي من التالي من حالات عوز جزيئات الالتصاق يؤدي إلى كثرة الكريات البيض العدلة الملحوظ؟

أ ـ CD49d-CD29(VLA-4)

ب ـ 2- CD18-CD11

ج ـ CD15(Sialyl lewis X)

د ـ CD62L (سيليكتين L)

هـ ـ جزيء التصاق الخلية الوعائية 1 VCAM-1

17- أي من السيتوكينات التالية تعمل كجاذبات كيميائية لليوزينيات

أ ـ الإنترلوكين 5

ب ـ الإيوتاكسين

ج ـ 3- RANTES

د ـ الإنترلوكين 10

هـ ـ الإنترفيرون جاما

18- تؤدي مقاطعة السبيل المنبه المشارك بين الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية إلى عدم استجابة الخلية التائية.

صحيح / خطأ

19- إن تبديل النمط الإسوي من قبل الخلايا البائية معتمد على التآثر بين CD40 على سطح الخلية البائية ولجينها على الخلايا التائية المفعلة CD40L.

صحيح / خطأ

الفصل الثاني

العدوى

2-1: مقدمة

2-2: المقاومة السوية للعدوى

2-2-1: المقاومة غير النوعية

2-2-2: المقاومة النوعية

2-3: العدوى الڤيروسية

الحالة 2-1: كثرة الوحيدات العدوائية

2-3-1: عدوى ڤيروس إبشتاين ـ بار

2-3-2: الڤيروسات والاستجابة المناعية

2-3-3: التأثيرات المباشرة للفيروسات

الحالة 2-2: الهربس النطاقي الراجع

2-3-4: الاستراتيجيات الڤيروسية لمراوغة الاستجابة المناعية

2-3-5: ضرر المتفرج الناجم عن الاستجابة المناعية للعدوى الڤيروسية

الحالة 2-3: متلازمة التعب المزمن

2-3-6: التأثيرات التخمينية للعدوى الڤيروسية

2-4: العدوى الجرثومية

الحالة 2-4: التهاب اللوزتين الجرثومي الحاد

2-4-1: الاستجابات المناعية السوية للعدواى الجرثومية

الحالة 2-5: متلازمة الصدمة السمية بالعقديات

2-4-2: الجراثيم كمستضدات فائقة

2-4-3: التهرب الجرثومي من الدفاعات المناعية

الحالة 2-6: داء القلب الروماتزمي

2-4-4: ضرر المتفرج الناجم عن الاستجابة المناعية للعدوى الجرثومية

2-5: عدوى المتفطرات

الحالة 2-7: التدرن

2-5-1: عدوى المتفطرات

2-5-2: المتفطرات والاستجابة المناعية السوية

1-2 مقدمة:

الأمراض المعدية هي السبب الرئيسي للمراضة و الوفيات في أنحاء العالم. ففي أفريقيا فقط تُقدّر منظمة الصحة العالمية أن حوالي 100 مليون شخص يعانون من الملاريا. كذلك فإن الأمراض المعدية تجذب الاهتمام في الدول المتطورة لعدة أسباب:

1- التعرف على ما يبدو أنه عداوى جديدة، مثل الملوية البوابية (Helicobacter pylori) والمغاير الجديد من داء كرويتزفيلد ـ ياكوب (Creutzfeldt-Jakob).

2- تغيرات الممارسة الإكلينيكية التي غيرت أنماط عدوى المستشفيات.

3- النمو العددي للمرضى مكبوتي المناعة دوائياً و المعرضين لاختطار العداوى الانتهازية.

4- الاعتقاد أن بعض الأمراض تنجم عن استجابة غير نموذجية ـ ولكنها مضرة بالذات ـ من الثوي تجاه المكروب.

5- ازدياد الأمراض المنتقلة المرتبط مع ازدياد حجم السفر الجوي الدولي، كما هو الحال بالنسبة لمتلازمة الالتهاب الرئوي الحاد الوخيم (سارس: SARS).

هناك توازن يتم الحفاظ عليه بين الدفاعات البشرية وقدرة المكروب على التغلب عليها أو تجاوزها في أغلب العداوى (الجدول 2-1) إن المناقشة المفصلة للفوعة (Virulence) هي خارج نطاق هذا الكتاب، ولكن الأمراض سوف تحدث أيضاً إذا أبدى الثوي استجابة مناعية غير كافية أو غير ملائمة تجاه عدوى ما.

(الجدول 2-1): العوامل المؤثرة على امتداد و وخامة العدوى

ـ عوامل الممرض:

*الجرعة (أي درجة التعرض)

* فوعة الكائن الحي

* طريق الدخول

ـ عوامل الثوي:

* كمال الدفاعات غير النوعية

* أهلية الجملة المناعية

* القدرة الجينية على الاستجابة بشكل سوي لكائن حي نوعي

* بينات التعرض المسبق (الطبيعي أو المكتسب)

* وجود العدوى المشاركة

2-2 المقاومة السوية للعدوى:

1-2-2 المقاومة غير النوعية:

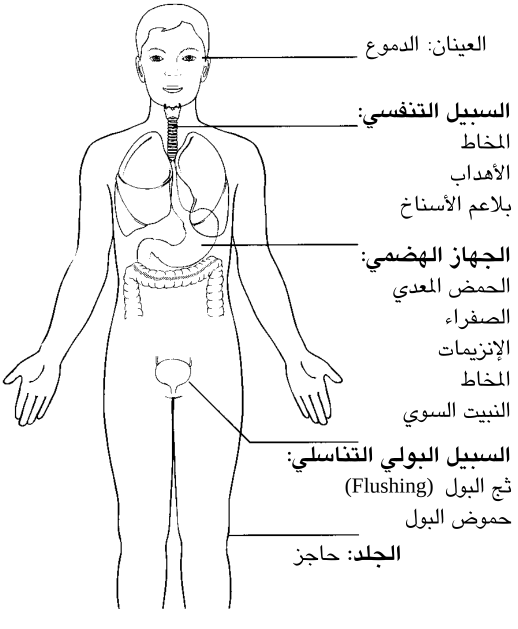
تشير المقاومة الطبيعية أو غير النوعية إلى حواجز، إفرازات والنبيت السوي الذي يكون الدفاعات الخارجية (الشكل 2-1)، مجتمعة ومع أفعال البلاعم والمتممة.

الحواجز الميكانيكية (الشكل 2-1) عالية الفعالية، ويتسبب فشلها غالباً في العدوى، فعلى سبيل المثال، تترافق عيوب البطانة المخاطية الهدبية للسبيل التنفسي (كما في التليف الكيسي: Cystic fibrosis) بازدياد الاستعداد لعداوى الرئة. وعلى كل حال، فإن العديد من الممرضات التنفسية الشائعة تملك مواداً نوعية على أسطحها (مثل الراصة الدموية Hemagglutinin لڤيروس النزلة الوافدة) تساعدها على الارتكاز على الخلايا الظهارية وهكذا تصدع الحواجز الفيزيائية.

تبتلع خلايا البلعمة المكروب الغازي، وفي أغلب الحالات تقتله وتهضمه. هناك نوعان من البلعميات: الوحيدات/ البلاعم والكريات البيضاء متعددة النوى. تتحقق الاستجابة الفورية للعدوى بـ :

1- تركيز البلعميات في المقرات المحتملة للعدوى؛

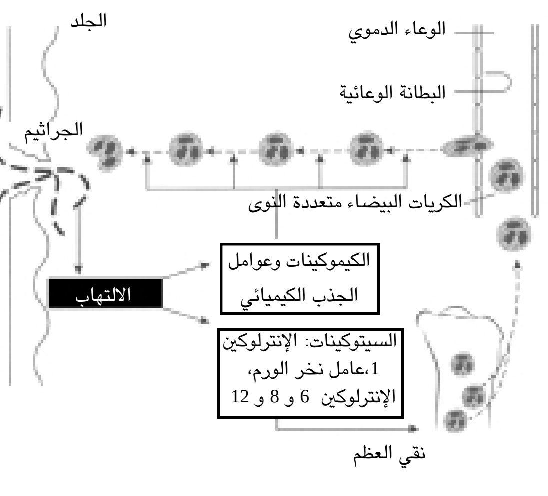
2- امتلاك جمهرة من الخلايا يمكن تحريكها بسرعة خلال استجابة التهابية ما.



(الشكل 2-1): بعض آليات الدفاع غير النوعية

تشكل الكريات البيضاء متعددة النوى تجميعة جائلة ضخمة من الخلايا البلعمية مع احتياطيات في نقي العظم.يحرض المكروب الغازي حدوث استجابة التهابية مع تحرر السيتوكينات وعوامل الجذب الكيميائي: وكنتيجة لذلك تلتصق الكريات البيضاء متعددة النوى إلى البطانة الوعائية، ثم تشق طريقها عبر الأوعية الدموية وتهاجر بشكل فعال نحو بؤرة الالتهاب (الشكلان 1-12 و 2-2) ثم تحدث البلعمة. ترتبط قلة العدلات الوخيمة أو خلل وظيفة العدلات مع عداوى مهددة للحياة، تنجم عادة عن *العنقوديات الذهبية (Staphylococcus aureus)*، أو الجراثيم سالبة الجرام (Gram negative)، أو الفطريات (انظر الفصل الثالث). وحتى في الظروف السوية، فإن الكريات البيضاء متعددة النوى قصيرة الحياة؛ يسبب ازدياد الناتج من نقي العظم في العدوى بحدوث كثرة الكريات البيضاء متعددة النوى في الدم. قد تتحرر الخلايا غير الناضجة أيضاً لدى وجود الحاجة لاستجابة سريعة على وجه الخصوص ـ ويدعى ذلك انحرافاً إلى اليسار (Shift to the left) في الفلم الدموي.

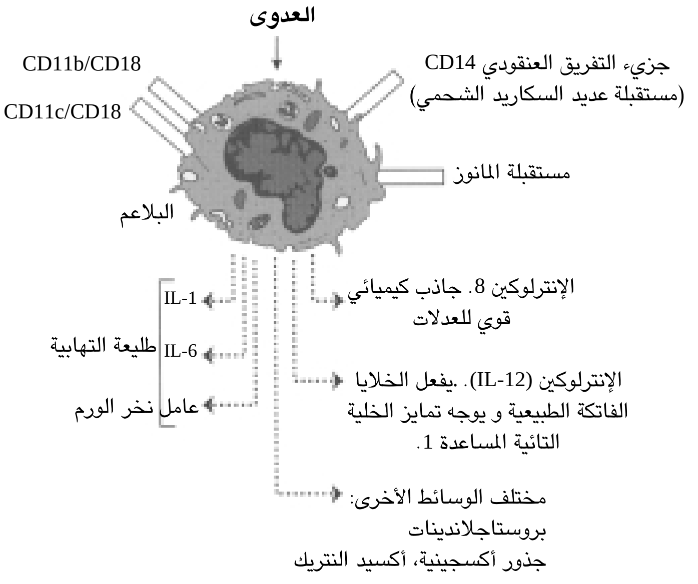
تُعزز البلعمة من قبل عوامل مصلية تدعى الطاهيات (Opsonins) (انظر الفصل الأول، الشكل 1-27) أفضل الطاهيات هي أضداد الجلوبولين المناعيG والمتممة، ولا يزال من الممكن التعرف على الجراثيم غير المطهوة وتُربط بمستقبلات بلعمية نوعية للسكريات الموجودة في جدر الخلية الجرثومية. المستقبلات البلعمية والمتممة هامة للتخلص من الجراثيم قبل امتلاك الاستجابات المناعية النوعية للمستضد (الخلايا التائية والأضداد) الفرصة للتطور، أي قبل صنع الأضداد الطاهية.



(الشكل 2-2): تمثيل مبياني لتحريك مخازن نقي العظم من المفصصات تالياً لاستجابة التهابية

تحدث البلاعم في الأنسجة تحت الظهارية للجلد والأمعاء وتبطن أسناخ الرئتين. سوف تواجه الكائنات الحية التي تخترق سطحاً ظهارياً بلاعم الأنسجة الموضعية (الخلايا المنسجة). إذا حدث غزو الكائنات الحية عبر الدم أو اللمف، يُوفَّر الدفاع عندها من قبل البلاعم الثابتة المبطنة لأشباه الجيوب الدموية في الكبد (خلايا كوبفر)، الطحال و جيوب العقد اللمفية. يؤدي التآثر بين البلاعم و مكونات جرثومية معينة إلى إنتاج منظومة من السيتوكينات المشتقة من البلاعم التي تضخم بشكل غير نوعي التفاعلات المناعية والالتهابية (الشكل 2-3). للبلاعم القدرة على ابتلاع الكائنات الحية المطهوة، وكذلك الارتباط المباشر إلى مُمْرِضَات معينة بفضل تعبير المستقبلات المكروبية. وعلى سبيل المثال، يعمل جزيء التفريق العنقودي CD14 كمستقبلة لعديد السكاريد الشحمي الجرثومي (LPS)، وتتعرف جزيئات الإنتجرين CD11b/CD18 , CD11c/CD18 على العديد من المكروبات بما في ذلك الليشمانية (Leishmania)، والبورديتيلة (Bordetella)، والمبيضة (Candida) وعديد السكاريد الشحمي (LPS).

طورت أغلب المكروبات المرضة طرقاً لمقاومة خلايا البلعمة. تنتج العنقوديات ذيفاناً خارج خلوي قوياً يقتل البلعميات ويؤدي لتشكل القيح وذلك مميز لهذه العداوى. تملك بعض الكائنات الحية مواداً على أسطح خلاياها والتي تثبط البلعمة المباشرة، على سبيل المثال المحفظة عديدة السكاريد للمكورات الرئوية (Pneumococci). وفي ظل هذه الظروف، فإن البلعمة تستطيع الاستمرار بشكل فعال فقط عندما تغطى الجراثيم (تُطهى) بأضداد الجلوبولين المناعي G أو M أو المتممة. أما بعض المكروبات ـ على سبيل المثال *المتفطرات السلية (Mycobacterium tuberculosis)* ـ فيتم هضمها بشكل فعال من قبل الخلايا البلعمية ولكنها تستطيع مقاومة القتل داخل الخلية.



(الشكل 2-3): دور البلاعم في دفاع الثوي

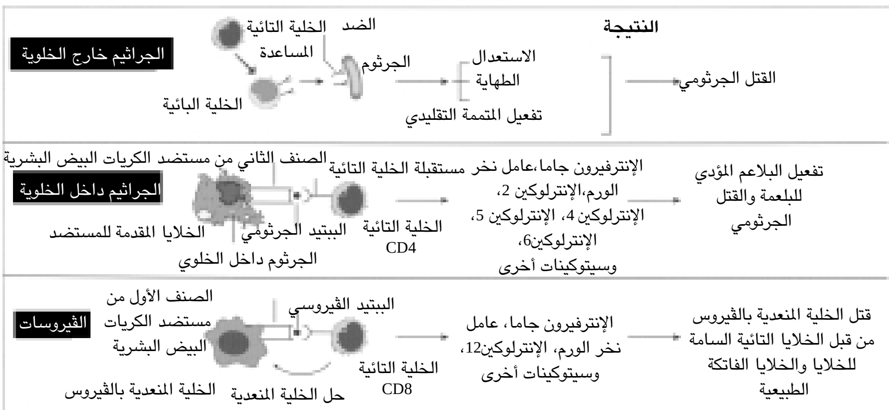
2-2-2 المقاومة النوعية:

تصنف الاستجابة المناعية النوعية بشكل تقليدي إلى مناعة خِلطية (Humoral) ومتواسطة خلوياً (Cell-mediated) (انظر الفصل الأول). تختلف الأهمية النسبية للمناعة الخِلطية مقابل المناعة المتواسطة خلوياً من عدوى إلى أخرى. تشير النماذج الحيوانية المختبرية وحالات العوز المناعي الحادثة بشكل طبيعي في الإنسان (انظر الفصل الثالث) إلى أن مكونات معينة من الاستجابة المناعية أساسية للسيطرة على عداوٍ معينة (الشكل 2-4).

الأشخاص المصابون بعوز الأضداد معرضون للعداوى المتكررة بالجراثيم المقيحة (انظر الفصل الثالث)، لكن المعالجة التعويضية بالجلوبولين المناعي تنقص بشكل ملحوظ تواتر هذه العداوى.إن سير العدواى في العديد من الڤيروسات (مثل الحماق [Varicella] أو الحصبة [Measles]) سوي في هؤلاء المرضى، وعلى كل حال لدى غياب الأضداد المخاطية هناك ازدياد الاستعداد لبعض الڤيروسات المعوية (ڤيروس مثل شلل الأطفال أو الڤيروس السنجابي (Polio virus]).

تكون وظيفة اللمفاويات التائية أكثر أهمية من المناعة الخِلطية في العداوى القيروسية والجرثومية ذات الجراثيم داخل الخلوية. يتعافى المصابون باعتلال المناعة المتواسطة خلوياً من أغلب العداوى الجرثومية ولكنهم يجدون صعوبة في السيطرة والتخلص من عداوى القيروسات مثل الحصبة، الحماق والهربس (Herpes) كما أنهم يُظهرون ازدياداً في الاستعداد للمتفطرات، والليسترية (Listeria)، والمستوحدة (Monocytogenes)وبعض الفطور. توحي العداوى الراجعة أو العداوى بكائنات حية غير معتادة باحتمال العوز المناعي المستبطن.

في هذا الفصل تتم مناقشة العداوى حسب نمط الكائن الحي. من المستحيل مناقشة الاستجابة المناعية لكل المرضات، تعطى أمثلة توضيحية في كل قسم.



(الشكل 2-4): الاستجابات المناعية النوعية للمكروبات: مختصر

3-2 العدوى الڤيروسية:

(الحالة 2-1) كثرة الوحيدات العدوائية (Infectious mononucleosis):

أبدى عامل لتركيب السجاد يبلغ من العمر عشرين عاماً تاريخاً مرضياً مدته أسبوع واحد من التهاب الحلق (Sore throat)، التيبس (Stiffness) والإيلام (Tenderness) في الرقبة والدعث الشديد. لدى الفحص كان المريض محموماً بشكل بسيط مع تضخم العقد اللمفية الرقبية الخلفية، وجود حبرات حنكية (Palatal Petechia) والتهاب بلعومي بدون نضحة (Exudate) أظهر فحص البطن ضخامة طحالية بسيطة، لم يكن هناك بينات على وجود طفح جلدي أو يرقان (Jaundice).

أُثبت التشخيص الإكلينيكي لكثرة الوحيدات العدوائية (الحمى العقدية Glandular fever) بالاستقصاءات. كان تعداد الكريات البيضاء 13 x (10)^9/ لتر (المجال السوي لتر 4-x10 (10)^9) وكانت أكثر من 50٪ من اللمفاويات تبدي مورفولوجية غير نموذجية (Atypical morphology) ـ كثرة اللمفاويات غير النموذجية (Atypical lymphocytosis). حوى المصل لديه أضداد الجلوبولين المناعي M لمستضد قفيصة ڤيروس إبشتاين ـ بار (Epestein-Barr viral capsid antigen (VCA). وهو الاختبار الأكثر نوعية لكثرة الوحيدات العدوائية الحادة (انظر الجدول 2-2). كانت اختبارات وظيفة الكبد سوية.

عولج المريض أعراضياً ونُصح بتجنب الأنشطة الرياضية إلى حين برء الضخامة الطحالية تماماً بسبب خطر تمزق الطحال. يبدي العديد من المرضى بينات إكلينيكية أو كيميائية حيوية على الاكتناف الكبدي.

1-3-2 عدوى ڤيروس إبشتاين ـ بار (Epestein-Barr)

تنجم كثرة الوحيدات العدوائية عن ڤيروس إبشتاين ـ بار (EBV)، وهو عضو من مجموعة الهربس الڤيروسية. يكون 99٪ من الأطفال بحدود السنة الثالثة في الدول النامية قد أصيبوا بعدوى ڤيروس إبشتاين ـ بار بشكل دون الإكلينيكي (Subclinical). أما في الدول المتقدمة فإن العدوى المميزة إكلينيكياً تحدث بتواتر غالب في المجموعة العمرية 15-25 سنة ؛ يفرز الڤيروس في الإفرازات الفموية البلعومية لعدة أشهر، وهو مسؤول عن الانتقال من شخص إلى آخر.

يفيد طرز استجابات الأضداد لمستضدات ڤيروس إبشتاين ـ بار المختلفة في تفريق العدوى الحادة أو دوين الإكلينيكية عن عدوى ڤيروس إبشتاين ـ بار السابقة (الجدول 2-2). تظهر أضداد الجلوبولين المناعي M لمستضد قفيصة ڤيروس إبشتاين ـ بار (VCA) باكراً في سير العدوى، ومع مرور الوقت، تتطور أعراض كثرة الوحيدات العدوائية، تكون عيارات أضداد الجلوبولين المناعي G للمستضد VCA مرتفعة أيضاً ويكون فحص المصول المزدوجة بحثاً عن الارتفاع في عيار الأضداد الضروري في تشخيص العديد من العداوى الڤيروسية غير مساعد. تتطور أضداد مستضد ڤيروس إبشتاين ـ بار النووي (EBNA) بعد 4 أشهر من العدوى وتبقى طول العمر. تظهر الأضداد للمستضد الباكر (EA) خلال العدوى الأولية في حوالي 70٪ من المرضى واعتبرت بشكل تقليدي مشعراً على العدوى الفعالة.

ڤيروس إبشتاين ـ بار فريد بين الڤيروسات البشرية في أنه يسبب الداء بعدوى اللمفاويات البائية وتحويلها، عبر جزيء التفريق العنقودي CD21 على سطح الخلية البائية. تتضاعف الخلايا البائية المنعدية مثل الخلايا الورمية، وقد تنتج أعداد قليلة ڤيروسات حرة تستطيع أن تحول لمفاويات بائية أخرى. من الممكن أن يتم تحويل ما يصل إلى نصف عدد الخلايا اللمفانية في اللوزتين في المرضى المنعدين بڤيروس إبشتاين ـ بار.

(الجدول 2-2): أنماط أضداد المستضدات الفيروسية لفيروس إبشتاين ـ بار (EBV)

ضد مستضد قفيصة الفيروس		ضد المستضد الباكر	ضد مستضد إبشتاين ـ النووي	التفسير
الجلوبولين المناعي M	الجلوبولين المناعي G			
+	+	±	−	العدوى الأولية (مع أو بدون أعراض)
−	+	+	+	عدوى إبشتاين ـ بار سابقة (< 4 أشهر)

يتم إيقاف عدوى فيروس إبشتاين ـ بار الأولية بدفاعين: استجابة مناعية بالخلايا التائية قادرة على التخلص من كل الخلايا المنعدية بالفيروس، وأضداد مستعدلة للفيروس تقي من انتشار العدوى من خلية هدفية إلى أخرى. اللمفاويات غير النموذجية المميزة هي بشكل مسيطر من نوع اللمفاويات التائية السامة للخلايا CD8+ التي تتعرف وتخرب الخلايا البائية المنعدية بالفيروس.

تم إيضاح أهمية الاستجابة المناعية لفيروس إبشتاين ـ بار بما يلي:

1- ندرة المرضى المصابين بفشل المناعة النوعية لفيروس إبشتاين ـ بار

2- حدوث تحول الخلايا البائية الخبيث المثار بفيروس إبشتاين ـ بار في المرضى الذين يتلقون علاجاً كابتاً للمناعة (انظر الشكل 7-1). وعلى سبيل المثال، فإن المتلازمة التكاثرية اللمفية المرتبطة بالجنس (متلازمة دنكان Duncan) تصيب الرجال (بعمر 6 أشهر إلى < 20 سنة) الذين لا يقدرون على السيطرة على عدوى فيروس إبشتاين ـ بار. يموت أغلب المصابين بهذه المتلازمة، بعضهم بسبب اللمفومة، وبعضهم بسبب فقر الدم اللاتنسجي، والآخرون بالعوز المناعي.

ترتبط بعض الأنظمة الكابتة للمناعة المستعملة في الزرع مثل: سيكلوسبورين (Cyclosporin)، الجلوبولين المضاد للخلايا التوتية (Antithymocyte globulin)، أو الأضداد ضد الخلايا التائية وحيدة النسيلة مع استنشاط (Reactivation)

ڤيروس إبشتاين ـ بار: تتضاعف حالة حوالي 1-10 ٪ من مرضى زرع معينين بحدوث الداء التكاثري اللمفي المثار بڤيروس إبشتاين ـ بار. وبشكل مماثل، تتطور لمفومة لا هودجكينية (Non-Hodgkin's lymphoma) في نسبة تصل إلى 2٪ من المصابين بڤيروس العوز المناعي البشري (HIV) (الفصل الثالث)؛ مُيز وجود ڤيروس إبشتاين ـ بار في أغلب حالات اللمفومة المرتبطة بمتلازمة العوز المناعي المكتسب ـ الإيدز (AIDS).

لمفومة بوركيت (Burkitt's lymphoma) هي ورم شديد الخبث خارج عقدي للمفاويات البائية يرتبط بشدة مع عدوى ڤيروس إبشتاين ـ بار. وهو متوطن (Endemic) في بلدان أفريقية معينة حيث يشكل 90٪ تقريباً من سرطانات الطفولة مقابل 3٪ في البلدان المتقدمة. أُثبت الرابط بين ڤيروس إبشتاين ـ بار ولمفومة بوركيت عبر توضيح جينوم (Genome) ڤيروس إبشتاين ـ بار ومستضدات ڤيروس إبشتاين ـ بار في الخلايا الورمية. ويبدو محتملاً أن لمفومة بوركيت ناجمة عن تكاثر لمفي محرض بڤيروس إبشتاين ـ بار في الأفراد الذين يصبحون مستعدين بسبب الملاريا المزمنة. في هذه الحالة تؤدي عدوى ڤيروس إبشتاين ـ بار للإزفاء أو الإزفاءات (Translocation[s]) الكروموسومية مع التفعيل التالي للجين الورمي c-myc (Oncogene).

2-3-2 الڤيروسات والاستجابة المناعية:

الطيف الإكلينيكي للأمراض الڤيروسية واسع جداً، وبسبب وجود هذا الاختلاف فسوف نستعمل عداوى ڤيروس الهربس كمثال عام (الجدول 2-3).

تتكون مجموعة ڤيروسات الهربس من 60 ڤيروساً على الأقل، ثمانية منها تعدي الإنسان بشكل شائع (الجدول 2-3)، هناك مظهرين من الإمراض شائعين في كل ڤيروسات الهربس البشرية. أولاً يجب حدوث التماس الفيزيائي الوثيق بين الأفراد المنعدين وغير المنعدين لنقل الڤيروس ولا يُكتنف ثوي متوسط. استثناءات هذه القاعدة هي نقل الدم و زرع الأعضاء، وهي طرق محتملة لنقل الڤيروس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus ;CMV). ثانياً: تبقى ڤيروسات الهربس في الثوي مدى الحياة بعد حدوث العدوى الأولية.

للحد من انتشار (Dissemination) الفيروس والوقاية من عودة العدوى، يجب أن تكون الاستجابة المناعية قادرة على وقف الفيريونات (Virion) الداخل للخلايا، وعلى التخلص من الخلايا المنعدية لإنقاص الانتشار الفيروسي. ولذلك فإن التفاعلات المناعية تكون على نوعين: الموجهة ضد الفيريون والأخرى التي تعمل على الخلية المنعدية بالفيروس. بشكل عام، تكون الاستجابات المناعية للفيريون خِلطية بشكل مسيطر بينما تعمل الاستجابات المتواسطة بالخلايا التائية على الخلايا المنعدية بالفيروس.الآلية الخِلطية الرئيسية المكتنفة هي الاستعدال بالأضداد لكن تعزيز البلعمة الفيروسية المعتمدة على المتممة وحل الفيروس المتواسط بالمتممة يحدثان أيضاً.

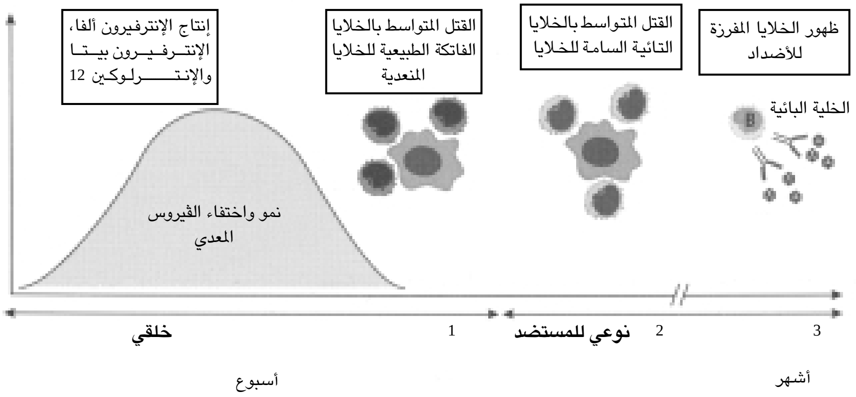
يقي استعدال الفيروس من ارتكازه إلى الخلية الهدفية وهي وظيفة الأضداد من نوع الجلوبولين المناعي G في السائل خارج الخلايا، ومن نوع الجلوبولين المناعي M في الدم و من نوع الجلوبولين المناعي A الإفرازي في السطوح المخاطية. الأضداد المعدِلة هي أضداد المكونات الفيروسية المسؤولة عن هذا الارتكاز فقط.لذلك فإن توليد أضداد من النوعية الصحيحة أساسي للقاح الفيروسي الفعال، إن الأضداد للمستضدات غير الملائمة قد لا تفشل في الحماية فقط، ولكنها قد تحرض في الواقع داء المركب المناعي (انظر القسم 2-3-5).

تهتم المناعة المتواسطة خلوياً بالخلايا المنعدية بالفيروس أكثر من الفيروس الحر. تتعرف اللمفاويات التائية المنيعة للفيروس على المستضدات الفيروسية المرتبطة بالبروتينات السكرية لمركب التوافق النسيجي الرئيسي الذاتي (الصنف الأول من (MHC) (انظر الفصل الأول). تحل الخلايا التائية السامة للخلايا (Tc) الخلايا المعدلة بالفيروس وتحد الداء بإزالة إنتاج السلالة المعدية. ولذلك فإن الخلايا التائية ملتزمة بالتعافي من العداوى الفيروسية، يتوسط احتواء العدوى البدئية بالإنترفيرون والخلايا الفاتكة الطبيعية (الشكل 2-5).

أغلب العداوى الفيروسية ذاتية التحدد. ينتج التعافي من العداوى الفيروسية الحادة عادة مناعة نوعية طويلة الأمد، والهجمات الثانوية من قبل نفس الفيروس غير شائعة.

3-3-2 التأثيرات المباشرة للڤيروسات:

لا تعتمد الأهمية الإكلينيكية للعدوى الڤيروسية على عدد الخلايا المخرَّبة فقط، ولكن أيضاً على وظيفة هذه الخلايا. يمكن أن يكون تخريب خلايا قليلة نسبياً ذات وظيفة تخصصية عالية مثل النقل العصبي أو التنظيم المناعي مسبباً للعجز أو مهدداً للحياة. وبالمقابل، فإن تخريب أعداد كبيرة من خلايا أقل تخصصاً مثل الخلايا الظهارية ذو تأثيرات أقل حسماً. تتآثر الڤيروسات مع مستقبلات نوعية على خلايا الثوي ـ التوجه الڤيروسي (Viral tropism) ـ لكي تطال مدخلاً إلى الخلايا المتخصصة.



(الشكل 2-5): المتوالية الزمنية للاستجابة المناعية للعدوى الڤيروسية

(الجدول 2-3): الملامح الإكلينيكية لعداوى ڤيروس الهربس

	الطيف الإكلينيكي	نمط الانتقال	موضع الخفاء
ڤيروس الهربس البسيط نمط 1 (HSV-1)	التهاب اللثة والفم الحاد الهربس الشفوي التهاب القرنية والملتحمة التهاب الدماغ العدوى المنتشرة	الإفرازات الفموية التنفسية التماس الجلدي	عقدة ثلاثي التوائم
ڤيروس الهربس البسيط نمط 2 (HSV-2)	الهربس التناسلي التهاب السحايا العدوى المنتشرة (سرطان العنق)	جنسي أثناء الوضع	العقدة العجزية
ڤيروس الحماق ـ الهربس المنطقي	الهربس المنطقي الهربس المنطقي المنتشر الحماق الخلقي	الإفرازات الفموية التنفسية التماس الجلدي خلقي	عقدة الجذور الظهرية
الڤيروس المضخم للخلايا (CMV)	متلازمة شبيهة بالحمى العقيدية التهاب الأنف التهاب الرئة التهاب الكبد	الإفرازات الفموية التنفسية جنسي خلقي أثناء الوضع علاجي المنشأ (مثل نقل الدم، زرع الأعضاء)	الكريات البيضاء الخلايا الظهارية للغدة اللعابية النكفية، عنق الرحم، نبيبات الكلية
ڤيروس إبشتاين ـ بار (EBV)	كثرة الوحيدات العدوائية لمفومة بوركيت السرطانة البلعومية الأنفية	الإفرازات الفموية التنفسية	اللمفاويات البائية الخلايا الظهارية للبلعوم الأنفي
ڤيروس الهربس البشري نمط 6 (HHV-6)	الطفح الظاهر الفجائي متلازمة نمط الحمى العقيدية	الإفرازات الفموية التنفسية	اللمفاويات البائية؟
ڤيروس الهربس البشري نمط 7 (HHV-7)	الطفح الظاهر الفجائي	الإفرازات الفموية التنفسية	مجهول
ڤيروس الهربس البشري نمط 8 (HHV-8)	ساركومة كابوزي	جنسي ؟	مجهول

وعلى سبيل المثال، يستعمل ڤيروس إبشتاين ـ بار مستقبلة C3d (CD21,CR2)، ويستعمل ڤيروس العوز المناعي البشري (HIV) مستقبلات متعددة (CD4، مستقبلات كيموكينية، CC-CKR5، CXCR-4) لكي يطال مدخلاً إلى الخلايا الهدفية للجملة المناعية.

حالما يصبح الڤيروس داخل الخلية فإنه يستطيع أن يقتلها بطرق متعددة؛ تستطيع بعض الڤيروسات مثل الڤيروس السنجابي (Poliovirus) أو الڤيروس الغدي (Adenovirus) أو منتجاتها أن تحصر الإنزيمات اللازمة لتنسخ الخلية أو استقلابها، بينما قد تمزق أخرى البنيات داخل الخلوية مثل اليحلولات (Lysosomes) محررة إنزيمات مميتة. تستطيع بعض البروتينات الڤيروسية المغروزة داخل غشاء الخلية أن تغير من كماله: يمتلك ڤيروس الحصبة على سبيل المثال فعالية دامجة جاعلاً الخلايا تكوّن مخلىً (Syncytia).

تستطيع بعض الڤيروسات أن تغير الوظيفة التخصصية لخلية ما بدون أن تقتلها، وعادة ما تنتمي هذه الخلايا للجملة العصبية المركزية أو الصماوية. مثال: الخرف الناجم عن عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري.

قد يحدث تحول خلايا الثوي مع بعض الڤيروسات التي تكون مكونات ورمية (Oncogenic) محتملة (الجدول 2-4). وعلى الأغلب تكون هي الڤيروسات التي ترسي الخفاء (Latency) . تبدي الخلايا من لمفومة بوركيت على سبيل المثال تحولاً مميزاً بين الأذرع الطويلة للكروموسومين 8 و 14، مما يوحي بأن الورم ينشأ عن تحول المكون الورمي (c-myc) إلى منطقة فعالة من الجينوم الخلوي (في هذا المثال: موضع سلسلة الجلوبولين المناعي الثقيلة).

(الجدول 2-4): الڤيروسات والأمراض الخبيثة

الخباثة	الڤيروس
ابيضاضات معينة بالخلايا التائية	ڤيروس ابيضاض الدم بالخلايا التائية البشري (HTLV-1)
سرطان عنق الرحم	الهربس البسيط (نمط 2)
لمفومة بوركيت	ڤيروس الورم الحليمي البشري
السرطانة الأنفية البلعومية	ڤيروس إبشتاين ـ بار
سرطان الجلد	ڤيروس إبشتاين ـ بار
سرطانة الخلايا الكبدية	ڤيروس الورم الحليمي التهاب الكبد B التهاب الكبد C
ساركومة كابوزي	سرطانة الخلايا الكبدية ڤيروس الهربس البشري نمط 8 (HHV-8)

تستطيع بعض الڤيروسات أن تتداخل في الاستجابة المناعية بكبتها أو بعدوى خلايا الجملة المناعية (الجدول 2-5).

المثال الأفضل لهذه الظاهرة هو متلازمة العوز المناعي المكتسب (انظر الفصل الثالث)، الناتجة عن ڤيروس العوز المناعي البشري نمط 1 و 2 (HIV-1, HIV-2)، التي تعدي وتحذف بشكل انتقائي اللمفاويات التائية +CD4 والبلاعم. يؤدي الكبت المناعي العميق الناجم إلى تطور العداوى الانتهازية المنتشرة الوخيمة والأورام التي تميز متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز: AIDS).

(الجدول 2-5): أمثلة على الڤيروسات التي تعدي خلايا الجملة المناعية

الخلية	الڤيروس	النتيجة
اللمفاويات البائية	ڤيروس إبشتاين ـ بار	تحول وتفعيل الخلايا البائية عديدة النسائل
اللمفاويات التائية	الحصبة	التنسخ في الخلايا التائية المفعلة
	ڤيروس ابيضاض الدم بالخلايا التائية البشري 1	لمفومة/ابيضاض الدم بالخلايا التائية
	ڤيروس العوز المناعي البشري 1و 2	متلازمة العوز المناعي المكتسب
البلاعم	حمى الدنك حمى لاسا ماربورج ـ إيبولا	الحميات النزفية الڤيروسية

إن معرفة ڤيروس الحصبة أقل و لكنه مثال هام. فقبل توفر العلاج للسل كانت فاشيات (Outbreak) عدوى الحصبة الحادة ترتبط مع عودة تفعيل وانتشار التدرن الدخني (Miliary TB) بسبب نقص المناعة المتواسطة بالخلايا التائية.

(الحالة 2-2) الهربس المنطقي الراجع:

أُبتدئ بعلاج امرأة في الثانية والسبعين من عمرها بالكورتيكوستيرويدات الفموية بسبب التهاب الشريان ذو الخلايا العملاقة. تعرضت خلال الأشهر الستة التالية لثلاث نوبات من طفح حويصلي مؤلم (الهربس النطاقيShingles) نموذجي للهربس النطاقي (Herpes zoster) مصيباً الفرع العيني من العصب ثلاثي التوائم الأيمن. عولجت كل هجمة بنجاح بالأسيكلوڤير (Acyclovir) الفموي ولكنها عانت من ألم عصبي معتبر بعد الهربس. سمح التحسن الثابت في أعراض التهاب الشريان والمشعرات الالتهابية بإنقاص جرعة الستيرويدات على مدى ستة أشهر بدون حدوث نوبات أخرى من الهربس النطاقي.

الهربس المنطقي مثال جيد على اضطراب ينجم عن ڤيروس يتوضع في الحالة السوية بشكل خفي في عقد الجذور الظهرية، ولكنه يُفعَّل عندما تختل مناعة الثوي، كما في هذه الحالة مع العلاج المطول بالكورتيكوستيرويدات.

4-3-2 الخطط الڤيروسية الاستراتيجية لمراوغة الاستجابة المناعية:

طورت الڤيروسات آليات بارعة للمراوغة أو للتداخل مع الاستجابات المناعية. من الخطط الڤيروسية الاستراتيجية الهامة الدخول في حالة خافية (Latent state). كل ڤيروسات الهربس البشرية تستطيع البقاء خافية (انظر الجدول 2-3) منجزة دورات دورية من التفعيل والتنسخ. يبقى جينوم (Genome) الڤيروس ضمن خلية الثوي بدون حدوث تعبير لمستضدات الڤيروس. عندما يضطرب التوازن بين الڤيروس ودفاع الثوي وربما بسبب عداوى أخرى، أو اضطرابات استقلابية، أو التقدم بالعمر أو الكبت المناعي، فإن تفعيل الڤيروس قد يحدث مع ما يتلوه من تعبير الداء. بشكل متواتر يبقى الڤيروس خافياً في مقرات مميزة تشريحياً (انظر الجدول 2-3)، وعلى سبيل المثال ڤيروس الهربس البسيط في عقدة ثلاثي التوائم (مسبباً القرحات الباردة Cold sores) والحماق ـ الهربس المنطقي في عقد الجذور الظهرية (مسبباً الهربس المنطقي كما في الحالة 2-2).

قُدمَّت آليات أخرى لمراوغة الاستجابات المناعية في (الجدول 2-6). التوضيح الأفضل للتغير المستضدي (Antigenic variation) في النزلة الوافدة أ (Influenza A)، وهو ڤيروس رناوي (RNA) محاط بغلاف شحمي بالإضافة إلى بروتينين مرتكزين: الراصة الدموية (Hemagglutinin) ونورامينيداز (Neuraminidase) والتي توجه ضدها أغلب الأضداد المستعدلة. يمكن للڤيروس أن يراوغ الاستجابات الضدية بتعديل بنية هذه البروتينات بطريقين: الانزياح المستضدي (Antigenic drift)، والزيحان المستضدي (Antigenic shift). الانزياح المستضدي هو تغيير بنيوي بسيط ناجم عن طفرة نقطية تغيّر مقراً مستضدياً على الراصة الدموية. من المحتمل أن هذه الطفرات مفسرة للأوبئة الصغيرة من النزلة الوافدة الحادثة في أغلب فصول الشتاء. أما الزيحان المستضدي فهو تغير رئيسي في البنية الكلية للراصة الدموية أو النورامينيداز التي سببت جائحات (Epidemics) دورية من النزلة الوافدة (الإنفلونزا) في القرن الماضي.

الاستدامة القيروسية مظهر لعداوى ڤيروسية معينة. إذا لم تزيل الاستجابة المناعية المحرضة الڤيروس، فقد ينجم عن ذلك عدوى منخفضة الدرجة مع استدامة انطراح الڤيروس المعدي. وعلى سبيل المثال فقد يبقى التهاب الكبد C لعدة أشهر أو سنوات بالحمل المستمر من قبل الكبد (الفصل الرابع عشر).

5-3-2 ضرر المتفرج الناجم عن الاستجابة المناعية للعدوى الڤيروسية:

رغم أن التفاعلات المناعية مفيدة عادة، فإنها قد تبتدئ أو تفاقم تضرر الأنسجة أحياناً وقد يصعب تفريق ذلك عن الضرر الڤيروسي. مثل هذه الآليات أقل تمييزاً في الأدواء الڤيروسية عنها في العداوى الجرثومية.

قد تتطور لدى المريض أضداد ذاتية جائلة أثناء التعافي من بعض العداوى الڤيروسية مثل كثرة الوحيدات العدوائية أو التهاب الكبد B. تسبب العداوى الڤيروسية اضطراب تحمل المستضدات الذاتية بطريقين:

1- الڤيروسات من مثل ڤيروس إبشتاين ـ بار هي مفعّلات للخلية البائية عديدة النسائل و..

2- قد يتولف (Combine) الڤيروس مع مستضدات الثوي ليشكل مستضدات جديدة (انظر الفصل الأول).

سوف تتعرف أضداد هذه المستضدات الجديدة على نسيج الثوي الصحيح كتعرفها على الخلايا المنعدية بالڤيروس. قد تسبب استدامة العدوى الڤيروسية أخيراً داءً مناعياً ذاتياً في الأفراد المستعدين. أحد الأمثلة هو تطور داء الكبد المناعي الذاتي المزمن في بعض المرضى بعد عدوى التهاب الكبد B (انظر الفصل الرابع عشر) أو مظاهر المركب المناعي مثل التهاب الأوعية (Vasculitis)، الاعتلال المفصلي (Arthropathy) أو التهاب كبيبات الكلى (Glomerulonephritis).

تحض بعض الڤيروسات إنتاج أضداد غير ملائمة (Inappropriate antibodies) تسهل تضرر الثوي بالڤيروس. فڤيروس الدنك (Dengue) على سبيل المثال يمكن أن يعدي البلاعم بكفاءة عبر مستقبلات الشدفة المتبلورة Fc وتُعزّز قدرته على دخول الخلية الهدفية إذا كان مرتبطاً بأضداد الجلوبولين المناعي

G. وبشكل تال فإن العدوى الثانية بڤيروس آخر مختلف النمط المصلي تتم تقويتها بالأضداد الموجودة مسبقاً.

المثال الأفضل للضرر المتواسط بالخلايا التائية هو عدوى التهاب السحايا والمشيميات اللمفاوي (Lymphocytic choriomeningitis) في الفئران. يتضاعف الڤيروس بشكل شامل في العديد من الأنسجة بما في ذلك الجملة العصبية المركزية في الفئران التي تنعدي في فترة الوليد ولكنه لا ينتج إلا القليل من التأثيرات الضارة. وبالمقابل، فإن تلقيح الڤيروس داخل دماغ فأر بالغ يتسبب في حدوث التهاب سحايا ومشيميات قاتل؛ يتم الحد من الضرر بالعلاج المسبق للحيوانات بالأضداد وحيدة النسيلة المضادة للخلايا التائية ولكنه يسوء إذا زود الحيوان ثانية بالخلايا التائية من متبرعين منيعين. تحل اللمفاويات التائية السامة للخلايا من الحيوانات المنيعة الخلايا الدماغية المنعدية التي تعبّر المستضدات المرمزة ڤيروسياً على أسطحها.لا يعرف فيما إذا كانت آليات متواسطة خلوياً تسهم أيضاً في التهاب الدماغ المشاهد أحياناً في عداوى ڤيروسية بشرية أم لا. أُقترِح أن الضرر الكبدي في المرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد المزمن B أو C ينجم عن حل الخلايا الكبدية المنعدية بالڤيروس بواسطة خلايا تائية سامة للخلايا +CD8 نوعية لـ HBV/HCV.

(الحالة 2-3) متلازمة التعب المزمن (Chronic fatigue syndrome; CFS):

تبدت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 25 عاماً بتاريخ مرضي يعود إلى ستة أشهر من النوام الشديد وصعوبة التركيز والذي تلا علة مشابهة للنزلة الوافدة. لم تكن قادرة على العمل كمعالجِة فيزيائية وأحست بشدة بالغة كنتيجة للتوقف عن العمل. لم يكن في الفحص الإكلينيكي ما يسترعي الاهتمام ماعدا وجود نقص شامل في القوة العضلية، أما باقي الفحص العصبي فقد كان سوياً. تم تقييم الحالة من قبل متخصصين متعددين بدون العثور على تفسير للنوام الشديد لديها. وُضع تشخيص متلازمة التعب المزمن (CSF) مجهولة السببيات وأوصي ببرنامج من التمرين المتدرج. خلال السنتين التاليتين تحسنت بشكل ثابت مما أمكنها العودة إلى استئناف عملها.

6-3-2 التأثيرات التخمينية للعدوى الڤيروسية:

إن متلازمة التعب التالي للڤيروسات والمدعو أيضاً متلازمة التعب المزمن (CSF) أو التـــهـــاب الدمـــاغ و النخـــاع المؤلم للعـــضـــلات (Myalgic encephalomyelitis-ME) هو موضوع مثار جدل. تصف متلازمة التعب المزمن التعب الوخيم المديد المعجز الذي يترافق غالباً مع ألم العضلات إضافة لاضطراب في المزاج والنوم. تبدو هذه الأعراض حقيقية، وهناك تقارير عن حالات من العديد من البلدان في العالم المتطور. تصيب الحالة بشكل رئيسي البالغين بعمر 20-50 سنة، وتصاب النساء بشكل أكثر تواتراً من الرجال. يذكر العديد من المرضى وجود علة معدية سابقة مثل ڤيروس إبشتاين ـ بار، أو الڤيروس المضخم للخلايا (CMV)، أو ڤيروس كوكساكي B أو ڤيروس الهربس البشري 6، ولكن لا توجد بينة مقنعة تربط أي عامل مُعْدٍ بالحالة. يشاهد الاكتئاب في حوالي 50٪ من المرضى ويسبق بشكل متواتر الأعراض الفيزيائية.

يوضع تشخيص متلازمة التعب المزمن بشكل كلي على أسس إكلينيكية في المرضى الذين يبدون مركب أعراض مميزة يسيطر عليها التعب. بينما تكون الاستقصاءات المختبرية المطولة غير مساعدة في أغلب المرضى، فمن المهم الانتباه أن بعض المرضى المصابين بأمراض غير ذات صلة بهذه الحالة قد تتجلى حالتهم أحياناً بالتعب الوخيم مثل: قصور الدرقية، والذئبة الحمامية المجموعية (SLE).
رصدت تغيرات مناعية مختلفة في 10٪ من المرضى فقط وهي متضاربة و ذات أهمية غير مؤكدة. لا يوجد علاج، بما في ذلك الجلوبولينات المناعية الوريدية الذي أثبت فعالية يُعوّل عليها في التجارب الإكلينيكية ذات الشاهد القليلة المنقولة. تقترح تجربة حديثة عشوائية ذات شاهد أن برنامجاً من التمرين المتدرج يحسن بشكل ملحوظ القدرة الوظيفية والتعب. يبدو أن هذه المتلازمة داء غير مؤكد السببيات، مديد الأجل مع مراضة جديرة بالاعتبار ولكن بدون وفيات.

4-2 العدوى الجرثومية:

(الحالة 2-4) التهاب اللوزتين الجرثومي الحاد:

تجلت حالة صبي في الخامسة من العمر لدى مراجعة ممارسه العام بتاريخ مرضي مدته 36 ساعة من دعث حاد، ارتعاد وآلام مبهمة في ساقيه. وكان قد اشتكى لمدة 12ساعة من ألم الحلق وجفافه وتقيأ مرتين. كان محموماً (الحرارة 40.2°م) مع تسرع في النبض 140/ دقيقة وتضخم عقد لمفية رقبية مئلام (Tender) ثنائي الجانب. كان بلعومه، لوزتيه ومخاطية الفم لديه محمرة وملتهبة وكانت لوزتيه مرصعتان بباحات بيضاء من النضحة.شخصت الحالة لديه : التهاب اللوزتين الجرثومي الحاد وعولج بـ فينوكسي ميثيل بنسلين (Phenoxymethyl penicillin) لمدة خمسة أيام. أظهرت مسحة الحلق التي أُخذت قبل البدء بالمضادات الحيوية نمو العقديات الحالة للدم بيتا (الزمرة A). عادت الحرارة إلى السواء بعد ثلاثة أيام من المعالجة وأظهر تعافياً بدون عواقب. توضح عداوى العقديات الحالة للدم نقطة هامة حول العدوى الجرثومية وبالتحديد أن الدفاعات المناعية بالإضافة إلى المضادات الحيوية تواجه بنجاح وبشكل مرضي أغلب العداوى الجرثومية في أغلب الناس.

1-4-2 الاستجابات المناعية السوية للعداوى الجرثومية:

هناك زمرتين رئيسيتين من المستضدات الجرثومية التي تحرض الاستجابات المناعية: منتجات ذوابة (قابلة للانتشار) من الخلية (مثل: الذيفانات Toxins) ومستضدات بنيوية وهي جزء من الجدار الجرثومي (مثل عديدات السكاريد الشحمية). يحتوي العديد من المستضدات الجرثومية شحماً مرتبطاً ببروتينات جدار الخلية السكرية، ويبدو أن وجود الشحم يعزز استمناع المستضدات المرتبطة.

أغلب المستضدات الجرثومية معتمدة على الخلية التائية، فهي بحاجة للمفاويات التائية المساعدة لابتداء المناعة الخِلطية والمتواسطة خلوياً. وعلى كل حال فإن بعض المستضدات الجرثومية مثل عديد السكاريد للمكورات الرئوية مستقلة نسبياً عن الخلية التائية: وتتميز هذه المستضدات بكبر وزنها الجزيئي ومحدداتها

المستضدية المتعددة المتكررة. إن الاستجابات الضدية الكافية لهذه المستضدات في الأطفال قد يستغرق تطورها 4-6 سنوات.و بالتالي، فإن الأطفال الأصغر سناً يكونون قابلين للإصابة بالداء الغازي الناجم عن هذه الممرضات الجرثومية المحفظة.

استعملت العقديات كمثال في المناقشة التالية لكن الجراثيم الأخرى تحرض استجابة مناعية مماثلة. أكثر ما تسبب العقديات الحالة للدم بيتا (خاصة الزمرة A) عداوى موضعة في السبيل التنفسي العلوي أو الجلد ولكنها تستطيع (وهي تفعل ذلك) أن تعدي أي عضو في الجسم تقريباً. هناك اختلافات واضحة في المظاهر الإكلينيكية لعدوى العقديات في المرضى في الأعمار المختلفة، والذي قد يعكس الاختلافات في الحالة المناعية لهذا المرض. يتجلى الرضع الفتيان بعلة بسيطة ذات بدء مخاتل، تتميز بالحمى منخفضة الدرجة والنجيج (Discharge) الأنفي. أما العلامات البلعومية فهي أصغرية (Minimal). تنعكس هذه الصورة بشكل حاد في الأطفال الأكبر سناً الذين يصابون بالتهاب اللوزتين الحاد بالعقديات (الحالة 2-4) أو البالغين. قد تكون هذه الاستجابة الأكثر حدة وتوضعاً ناجمة عن التعرض المسبق للعقديات وتعد يل الاستجابة بالأضداد مسبقة التشكل لذيفانات العقديات وإنزيماتها.

تتضمن مستضدات العقديات الذيفانات النوعية (الستربتوليزين O وS والذيفان الخارجي المولد للحمى) الذي يحل الأنسجة و الخلايا الجائلة (بما في ذلك الكريات البيضاء)، الإنزيمات النوعية (مثل الهيالورونيداز Hyaluronidase والستربتوكيناز) التي تعزز انتشار العداوى، ومكونات سطحية من جدار العقديات (البروتين M و حمض الهيالورونيك). كل هذه البروتينات مستمنعة ولكن البروتين M هو عامل الفوعة الرئيسي.

الأضداد النوعية بطيئة الظهور (أربعة أيام) ولايبدو أنها تلعب دوراً في الحد من عدوى العقديات الحادة الأولية. ضد الحالّة العقدية O (Antistreptolysin O). إن ضد ديوكسي ريبونيوكلياز العقديات (Antistreptococcal B deoxyribonuclease B;anti-DNAse B) اختباران قيمان لأضداد العقديات للاستعمال الإكلينيكي. بشكل عام، يرتفع عيار ASO بعد عداوى الحلق ولكن ليس

بعد العداوى الجلدية، عيار (Anti-DNAse) معول عليه لكلا عداوى الحلق والجلدية وهو لذلك مفيد في تشخيص التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات (انظر الفصل التاسع).

تكون بعض المنتجات مثل الذيفانات الداخلية منبهات قوية للاستجابة المناعية، مما يؤدي للتفعيل عديد النسائل للمفاويات البائية. يحتمل أن يكون ارتفاع الجلوبولينات المناعية المصلية في بعض العداوى المديدة ناجماً عن هذا التفعيل العديد النسائل لأن ازدياد الأضداد النوعية لا يشكل إلا نسبة ضئيلة من المستوى الكلي للجلوبولينات المناعية.

(الحالة 5-2) متلازمة الصدمة السمية بالعقديات:

أُدخل رجل يبلغ من العمر خمسة وثلاثين عاماً المستشفى بسبب تاريخ مرضي مدته سبعة أيام من حمى مرتفعة، ألم الحلق وطفح حمامي منتشر على جدار الصدر الأمامي. تضمنت الموجودات الإضافية بالفحص نقص ضغط الدم (ضغط الدم 80 / 50 مم ز)، احتقان الملتحمة والتهاب الهلل (Cellulitis) في كلا الربلتين (Calves) على مدى الساعات الأربع وعشرين التالية كان هناك ازدياد في الألم والتورم للربلة اليمنى الذي ترافق مع غياب النبض القدمي (Pedal)، مما استدعى بضع اللفافات (Fasciotomies) الإسعافي للحيزين الأمامي الجانبي والخلفي للساق اليمنى. أثناء العملية لوحظ انتباج ملحوظ للعضلات في كلا الحيزين. أظهر ملون جرام (Gram stain) للسائل المستحصل أثناء بضع اللفافة مكورات إيجابية الجرام مع نمو غزير للعقديات الحالة للدم من الزمرة A لدى زرع العضلة. عُزِل نفس الكائن الحي من مزارع الحلق والدم. أظهر تنميط الذيفان الخارجي بمسبار جيني وجود الذيفانات الخارجية المولدة للحرارة A و B.
وضع تشخيص متلازمة الصدمة السمية بالعقديات بناء على الموجودات السابقة.
وكان شفاء المريض جيداً بعد المعالجة بالكلنداميسين (Clindamycin) وريدياً.

2-4-2 الجراثيم كمستضدات فائقة:

بعض ذيفانات العقديات مفعّلات قوية للخلايا التائية بفضل قدرتها على

العمل كمستضدات فائقة. وعلى عكس المستضدات التقليدية التي تعالج داخل الخلية، تفعّل المستضدات الفائقة في نفس الوقت أعداداً كبيرة من الخلايا التائية الحاملة للجين Vβ مستقبلة معينة للخلية التائية، بالارتباط المباشر لجزيئات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي في موضع متميز من تلم (Groove) ربط المستضد (الشكل 2-6) وبما أن هناك خمسون جين Vβ مختلف في الإنسان فإن المستضدات الفائقة سوف تتفاعل مع 50:1 من الخلايا التائية مقارنة مع المستضد الببتيدي التقليدي الذي سوف يتفاعل مع $1:(10)^4$ إلى $1:(10)^8$من الخلايا التائية.



(الشكل 2-6): تنبيه الخلايا التائية المثار بالمستضدات الفائقة

إن تفعيل الخلية التائية واسع الانتشار مع الاستعمال الانتقائي لـ جينات Vβمستقبلة معينة للخلية التائية هو مظهر للأمراض المترافقة مع المستضدات الفائقة (انظر الإطار2-1) وبالتالي، فإن هذه الاضطرابات تتميز بتحرير سيتوكينات ملحوظ، حمى مرتفعة، نقص ضغط الدم واكتناف متعدد الأجهزة.

(الإطار 2-1): الأمراض المترافقة بالمستضدات الفائقة

ـ متلازمة الصدمة السمية :

* العقديات
* العنقوديات
* المطثيات *(المطثية الحاطمة Clostridium perfringens)*
* اليرسينية *(اليرسينية الملهبة للمعي والقولون Yersinia enterocolitica)*

ـ داء كاواساكي:

* لم يميز كائن حي بعد (تقرر ارتباط المستضدات الفائقة بناءً على البروفيل السيتوكيني).

2-4-3 المراوغة الجرثومية للدفاعات المناعية:

تبقى الجراثيم في الثوي إذا قتلتها الاستجابات المناعية بسرعة أبطأ من معدل تضاعفها. لا يشترط الفشل التام للدفاعات لحدوث العدوى، بل تكفي المراوغة أو التخريب للاستجابة المناعية، وقد طورت الجراثيم العديد من الآليات للحصول على ذلك (الجدول 2-7).

المحافظ (Capsules) هامة للبقيا طويلة الأمد للمُمرضات، وعلى سبيل المثال فإن المستضدات عديدة السكاريد للمكورات الرئوية والمكورات السحائية تستطيع أن تثبط ابتلاع البكتريا من قبل البلعميات، تقي الإفرازات شبيهة المخاطية تفعيل السبيل البديل للمتممة.

يحدث الاختلاف المستضدي في بعض العداوى الڤيروسية. يعاني الذين يتعرضون للدغ القراد (Tick) من الحمى الراجعة (Relapsing fever) بسبب تضاعف *البورلية الراجعية (Borrelia recurrentis)* وبعد قرابة أسبوع تُخرب الأضداد الجراثيم وتختفي الحمى. وعلى كل حال، تتشكل المتفاوتات المستضدية والتي تبلغ نسبة تجرثم دموي بعد 5-7 أيام، مع انتكاس تال في المريض. تتخلص

أضداد هذه المتفاوتات من الجراثيم والحمى ولكن متفاوتات أخرى تتشكل ثانية. تتكرر الدورة من 5-10 مرات قبل أن يخمد الداء في النهاية.

تمتلك بعض الجراثيم التي تعدي السطوح المخاطية إنزيمات البروتياز (Proteases) والتي تقوم بحلمهة (Hydrolyse) أضداد الجلوبولين المناعي A، وتتضمن النيسيرية البنية (Neisseria gonorrhea)، *النيسيرية السحائية (Neisseria meningitidis)، المستدمية النزلية(Haemophilus influenzae) والمكورات الرئوية*. تنتج جراثيم أخرى (مثل العنقوديات) إنزيمات (مثل الكاتالاز Catalase) تقي الجراثيم من القتل داخل خلايا البلعمة.

قد تبقى الجراثيم بسبب احتجازها في خلايا غير بلعمية حيث لا تتعرض هناك للعوامل المناعية أو بعض المضادات الحيوية. وكمثال حالة الحمل المزمن للسالمونيلة التيفية في الباحات المتندبة عديمة الأوعية في المرارة والسبيل البولي.

(الجدول 2-7): آليات المراوغة المناعية من قبل الجراثيم

* عديد السكاريد المحفظي ـ دور مضاد للبلعميات
* الإفرازات شبيهة المخاطية ـ تنقص فعالية سبيل المتممة البديل
* التفاوت المستضدي ـ الحمى الراجعة بعضة القراد بسبب البورلية الراجعية
* البروتيازات ـ تجعل الجلوبولين المناعي Aالمخاطي غير فعال
* الاحتجاز في الخلايا غير البلعمية ـ يوفر درعاً واقياً من الاستجابة المناعية

(الحالة 6-2) داء القلب الروماتزمي:

تبدت الحالة في عامل يبلغ من العمر ثمانية وثلاثين عاماً بتاريخ مرضي مدته ثلاثة أشهر من ضيق النفس المترقي أثناء الجهد. ترافق الجهد غالباً مع ألم صدري مركزي وخفقان غير منتظم. وتعرض للاستيقاظ مرتين من النوم بسبب هجمات من عسر التنفس المرعب ولم يكن قادراً على الاستلقاء مسطحاً. كانت صحته العامة جيدة بدون وجود نقص في الوزن أو قهم. وكان قد أُخبر أنه عانى من الحمى الروماتزمية عندما كان بعمر تسع سنوات.

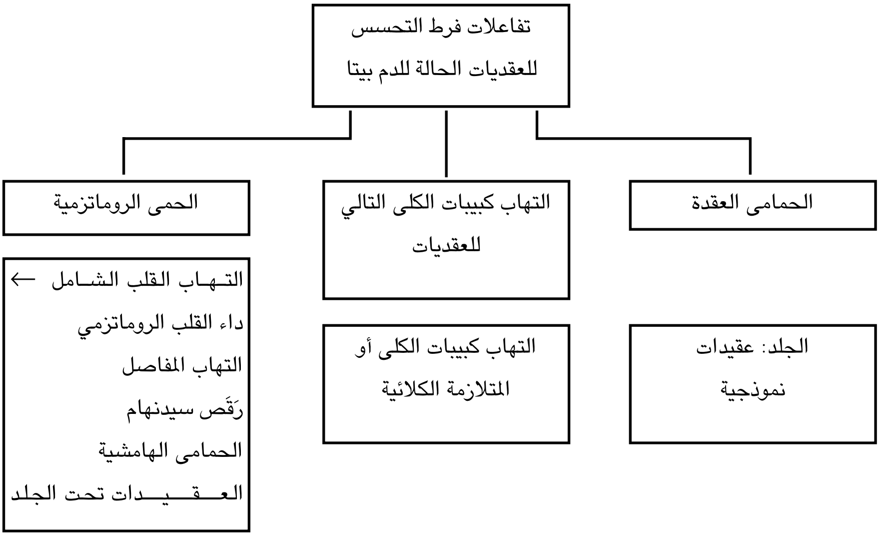
لدى الفحص، كان لدى المريض العلامات الفيزيائية النموذجية لفشل القلب الاحتقاني بسبب تضيق مستبطن في الصمام المترالي وداء قلبي روماتزمي. لم يكن هناك بينات على التهاب الشغاف الجرثومي. لدى المعالجة بالديجوكسين (Digoxin)، المدرات البولية ومانعات التخثر، تحسن تحمله للتمرين بشكل وصفي وتم تأجيل الجراحة القلبية. زود بغطاء من المضادات الحيوية لأية معالجة جراحية أو سنية لمنع تطور التهاب الشغاف الجرثومي دون الحاد.

4-4-2 ضرر المتفرج الناجم عن الاستجابة المناعية للعدوى الجرثومية:

من الصعب غالباً التفريق بين التأثيرات السمية المباشرة للعدوى الڤيروسية والضرر الناجم عن التفاعلات المناعية للمستضدات الجرثومية. و يتم إيضاح هذه المشكلة بمضاعفات عدوى العقديات (الشكل 2-7).

الحمى الروماتزمية علة مجموعية تحدث حوالي الأسبوع الأول وحتى الخامس تاليةً لعدوى السبيل التنفسي العلوي بالعقديات الحالة للدم بيتا من الزمرة A، رغم أن أقل من 1٪ من العداوى غير المعالجة تتسبب في حدوث الحمى الروماتزمية. وبعد عدة عقود من الانحطاط المستمر في حدوث الحمى الروماتزمية، فهناك فورة جديدة من حدوث الحالة في الولايات المتحدة. هناك بينات على وجود استعداد جيني مستبطن. تتعنقد الحمى الروماتزمية في عائلات: 60-40٪ من

مرضى الجائحات الحديثة في الولايات المتحدة لديهم تاريخ عائلي للداء. الحمى الروماتزمية أكثر شيوعاً بثلاث مرات في التوائم أحادية الزيجوت منها في التوائم ثنائية الزيجوت، مع ارتباط معتبر مع وراثة HLA-DR4 في الأشخاص البيض و HLA-DR2 في سود البشرة المصابين بالمرض.



(الشكل 2-7): المضاعفات المميزة لعدوى العقديات الحالة للدم بيتا

تمت دراسة إمراض الحمى الروماتزمية بشكل مكثف. من المحتمل أن مكونات أو منتجات العقديات تبدأ الضرر النسيجي. تبدي ذراري العقديات المسببة للروماتزم مظاهر معينة (الإطار 2-2).

وعلى كل حال فقد تم تركيز الاهتمام أيضاً على الأهمية المحتملة للآليات المناعية في الإمراض. يملك الأطفال المصابون بالحمى الروماتزمية حدوثاً مزداداً للأضداد الموجهة نحو خلاصات من القلب البشري. يوحي ذلك بأن التهاب القلب الروماتزمي قد يكون ناجماً عن أضداد ضد العقديات والتي تتفاعل بشكل متصالب مع مستضدات القلب. لا تقتصر الحمى الروماتزمية على العضلة القلبية (انظر الشكل 2-7) وتشاهد الآفات في الصمامات القلبية، المفاصل، الأوعية الدموية،

الجلد وفي الجملة العصبية المركزية في الحالات ذات الصلة من داء الرَقَص (Chorea). من المحتمل أن أغلب الضرر متواسط بالأضداد لأن التفاعل المتصالب قد أوضح بشكل لا لبس فيه (الإطار 2-2).

(الإطار 2-2) بينات اكتناف الأضداد في إمراض الحمى الروماتزمية

ـ الذراري المسببة للروماتزم من العقديات:

* مقتصرة على أنماط مصلية من النوع M فقط.

* ممحفظة بشكل شديد وتشكل مستعمرات شبيهة مخاطية بالزرع

* تقاوم البلعمة بتثبيط السبيل البديل لتفعيل المتممة

ـ الذراري المسببة للروماتزم من العقديات ذات تفاعل متصالب بين:

* كربوهيدرات الزمرة A من العقديات والبروتين السكري لصمامات القلب

* البروتين M، غمد الليف العضلي (Sarcolemma) القلبي والميوزين القلبي

* مكون آخر لجدار الخلية والدماغ البشري

* بروتين سكري لجدار الخلية والغشاء القاعدي الكبيبي

* هيالورونيداز العقديات والزليل البشري

وعلى كل حال تتطور هذه الأضداد متصالبة التفاعل في بعض المرضى المصابين بالتهاب الحلق بالعقديات بدون حدوث داء قلبي تالي، بينما و في الحيوانات فإن نقل الأضداد المنفردة السلبي ليس له تأثير واضح على العضو المستهدف، مما يوحي بأن الضرر الناجم عن منتجات العقديات لازم للأضداد لكي تصبح مسببة للضرر.

تختلف العلاقة بين العدوى بالعقديات والتهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات عنها في الحمى الروماتزمية في نقطتين هامتين:

1- يبدو أن التهاب كبيبات الكلى لا يحدث إلا بعد العدوى بواحدة من الذراري

القليلة المحدثة لالتهاب الكلية، بينما يترافق العديد (وليس الكل) من الأنماط المصلية من زمرة العقديات A بالحمى الروماتزمية، و..

2- توحي البينات المتوفرة أن التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات ناجم عن ترسبات من المركبات المناعية الجائلة و ليس عن أضداد متصالبة التفاعل (انظر الفصل التاسع). من النادر أن تترافق الحالتين مع بعضهما في أوبئة تنجم عن ذرية مفردة ذات نمط مصلي M معروف.

يمكن للعديد من العداوى البكتيرية وبالمفطورات أن تحرض استجابة مناعية مضرة بالذات.

5-2 عدوى المتفطرات (Mycobacterial infection):

(الحالة 7-2) التدرن:

أُحيل رجل آسيوي يبلغ من العمر خمسة وعشرين عاماً إلى العيادة الصدرية المحلية بتاريخ مرضي من السعال وفقد الوزن خلال الأشهر الستة الماضية. كان المريض قد عاش في المملكة المتحدة لسبع سنوات خلت و كانت أشعة الصدر قد أُجريت فوراً قبل دخوله المملكة وكان التقرير سوياً.

لدى الفحص لوحظت كركرات (Crackles) قمية يسرى لدى تسمع صدره وكشفت أشعة الصدر ظلالاً قمية يسرى مع تكهف. حوى البلغم لديه المتفطرة السلية و كان اختبار التوبركولين الجلدي إيجابياً بشدة. عولج في الحال بمعالجة معيارية مضادة للسل وتعافى بشكل تام. أُعلم قسم الصحة العامة المحلي والذي أجرى اقتفاءً للمخالطين.

تجلى المريض بالتدرن بعد الأولي وهو شكل شائع من الداء يحدث نتيجة عودة تفعيل العدوى الأولية الساكنة أو عودة العدوى خارجية المنشأ.

1-5-2 عدوى المتفطرات:

المتفطرة السلية هي عامل ممرض داخل خلوي مجبر مسؤول عن ثلاثة ملايين حالة وفاة سنوياً في أنحاء العالم.لا يتطور المرض الصريح إلا في نسبة ضئيلة من الأفراد المنعدين، و يستبطن ذلك الدور الحرج للاستجابة المناعية الخلوية للثوي في الاحتواء الناجح للعدوى الأولية في أغلب الأفراد. و لقد ميزت عوامل اختطار متعددة لتطور الداء الفعال (الجدول 2-9) من الشائع حدوث العدوى بالاستنشاق مسببة الداء الرئوي،يتطور داء معدي معوي في القليل من المرضى بعد ابتلاع الجرثوم. من غير الشائع انتشار العدوى ما بعد الرئتين في الداء بعد الأولي كما في (الحالة 2-7)، لكن العصيات قد تنتشر بشكل مجموعي إلى العقد اللمفية، السبيل البولي التناسلي، السيساء (العمود الفقري)، المفاصل، السحايا والتامور في الأفراد منقوصي المناعة و سيئي التغذية.

هناك نوعان آخران من المتفطرات يعدان من الممرضات البشرية البارزة، *المتفطرة الجذامية (Mycobacterium leprae)* مسؤولة حالياً عن 5.5 مليون حالة من الجذام في أنحاء العالم، مسببة مراضة معتبرة في العالم النامي. تعزى مدى ووخامة الداء في الجذام بشكل وثيق إلى الاستجابة المناعية للثوي. تؤدي المناعة الخلوية الصامدة إلى الداء شبيه الدرني الموضع الذي يصيب الجلد والعصب مع القليل من العصيات وتشكيل الأورام الحبيبية النشط. وبالمقابل فإن المرضى ضعيفي المناعة الخلوية يتطور لديهم داء مجرثم للدم منتشر (انظر الشكل 2-9) *أما المتفطرة الطيرية الجوانية (Mycobacterium avium intracellulare)*. فهي متفطرة بيئية واسعة الانتشار والتي يتم التعامل معها بشكل مرض من قبل الأفراد أسوياء المناعة ولكنها تسبب داءً منتشراً في المصابين بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري HIV (تعداد الخلية التائية CD4 أقل من / 50مم 3). قدرت إصابة مرضى عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري بالمتفطرة الطيرية الجوانية بنحو 50٪ وتبارز هذا الازدياد هو النتيجة المباشرة لوباء ڤيروس العوز المناعي البشري.

(الجدول 2-8): أمثلة على الأمراض الناجمة عن التفاعلات المناعية للمستضدات الجرثومية

التفاعلات المناعية	الأمراض
ـ المستضدات متصالبة التفاعل (النمط الثاني من فرط التحسس): * القلب البشري وزمرة العقديات A * الدماغ البشري وزمرة العقديات A	 التهاب القلب الروماتزمي داء الرَقَص لسيدنهام
ـ ارتباط المستضد المعدي بالمستضدات الذاتية (النمط الثاني من فرط التحسس): * مستضدات المفطورات والكريات الحمراء	 فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
ـ تشكيل المركب المناعي (النمط الثالث من فرط التحسس): * التهاب الشغاف الجرثومي دون الحاد * الصارفة البطينية الأذينية المنعدية * الزهري الثانوي * إنتان الدم بالمكورات البنية * إنتان الدم بالمكورات السحائية	 التهاب الأوعية، التهاب المفاصل، التهاب كبيبات الكلى التهاب الأوعية، التهاب المفاصل
ـ تفاعلات فرط التحسس الآجل (النمط الرابع من فرط التحسس): * التدرن * الجذام	 التكهف الرئوي والتليف الاعتلال العصبي المحيطي

(الجدول 2-9): عوامل اختطار تطور التدرن

* اعتلال المناعة الخلوية: عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري المعالجة الكابتة للمناعة * العمر المتقدم * سوء التغذية البروتيني الكالوري * الكحولية * معاقرة المخدرات وريدياً

2-5-2 المتفطرات والاستجابة المناعية السوية:

إن التحصين ضد عدوى المتفطرات معتمد بشكل حاسم على الوظيفة السليمة للبلاعم والخلايا التائية. تلتقط المتفطرات عند دخولها إلى الجسم من قبل البلعميات وحيدة النواة وتعالج قبل تقديمها إلى الخلايا التائية. تشير العديد من البينات إلى الدور الهام الذي تلعبه الخلايا التائية CD4 و CD8 وسيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 في التحكم بعدوى المتفطرات (انظر الإطار 2-3).

يحرض تقديم مستضدات المتفطرات إلى الخلايا التائية في موضع العدوى التوسع النسيلي وتحرر السيتوكينات (الشكل 2-8) إن طرز تحرر السيتوكينات محدد هام في التحكم بالعدوى. إن بروفيل سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 السائد المتميز بالإنترفيرون جاما، عامل نخر الورم والإنترلوكين 2 يقود إلى تفعيل البلاعم وتشكيل الورم الحبيبي وهذا يمكن الأفراد المؤهلين مناعياً من احتواء الداء.

3-5-2 مراوغة المتفطرات للاستجابة المناعية:

تقوم البلاعم بدور ثنائي في الاستجابة المناعية للمتفطرات، وذلك بعملها كمستودعات للعدوى وكذلك القتل المباشر للمزيد من الجراثيم. يحدد التوازن بين هاتين الوظيفتين المتعاكستين نتيجة العدوى. تكون السلالات المسببة للداء من

المتفطرات ماهرة بشكل خاص في مراوغة استجابة الثوي المناعية باستخدام مختلف الخطط (الجدول 2-10).

تبتلع البلعميات المتفطرة الجذامية والمتفطرة السلية عبر مستقبلات المتممة؛ ومن المنظور الجرثومي فإن ذلك يمنح ميزة للبقيا لأنها تتجنب تحريض الهبة المؤكسدة وبذلك تقي الجراثيم من التعرض لجذور الأكسجين المسببة للضرر. تثبط سلالات المتفطرات المسببة للداء تفعيل البلاعم حالما يتم ابتلاعها بواسطة امتلاك الأرابينومانان الشحمي الخامل. وهو كاربوهيدرات من جدار الخلية يثبط تحرر الإنترفيرون جاما وعامل النخر النسيجي. تتضمن استراتيجيات البقيا الإضافية المتبناة من قبل المتفطرات: تثبيط تشكيل اليحلول اليبلوعي، غزو هيولى البلاعم والتحصن ضمن البلعميات غير المحترفة.

(الإطار 2-3): البينات الموحية بأن الخلايا التائية وسيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 حاسمة في التحصين ضد عدوى المتفطرات

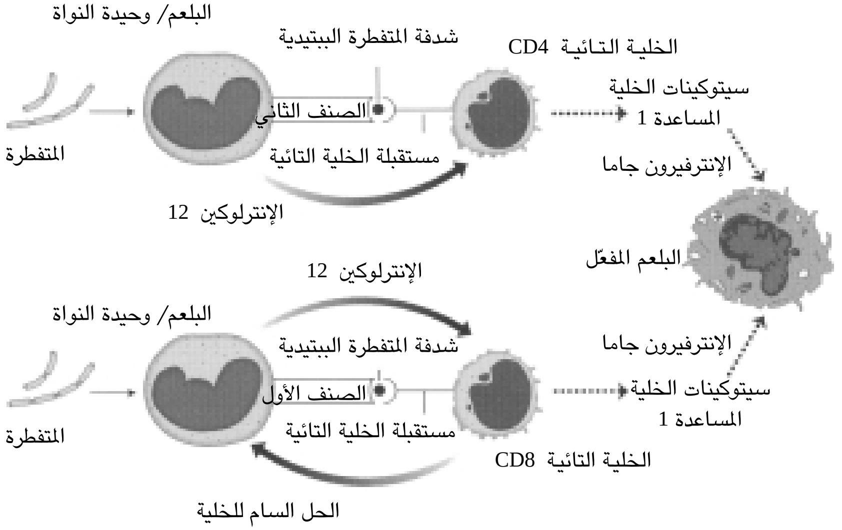
* المرضى المصابون بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري مؤهبون بشكل خاص للإصابة بعدوى المتفطرة السلية والمتفطرة الطيرية الجوانية.

* المرضى المصابون بعيوب مستقبلات الإنترفيرون جاما مؤهبون لعدوى المتفطرة الطيرية الجوانية.

* الإنترفيرون جاما فعال كعلاج مساعد في المرضى المصابين بعدوى المتفطرة الطيرية الجوانية المقاومة.

* إن حذف جين الإنترفيرون جاما يجعل الفئران مستعدة لجرعات منخفضة من المتفطرة السلية.

* الفئران معوزة الخلايا التائية CD8 الناجم عن حذف جين الجلوبولين الصغروي بيتا 2 غير قادرة على السيطرة على عدوى المتفطرة السلية.



(الشكل 2-8): تمثيل مبياني للاستجابة المناعية للمتفطرات

(الجدول 2-10): آليات المراوغة المناعية من قبل المتفطرات

* الابتلاع عبر مستقبلات المتممة ـ تجنب تحريض الهبة التنفسية.
* تثبيط تفعيل البلاعم بواسطة الأرابينومانان الشحمي.
* تثبيط تشكيل اليحلول اليبلوعي (Phagolysosome).
* غزو هيولى البلاعم ـ يمنح التحصين من القتل باليحلول اليبلوعي البلعمية.
* غزو البلاعم غير المحترفة، مثل خلايا شفان من قبل المتفطرة الجذامية.

2-5-4 الضرر الناجم عن الاستجابة المناعية للمتفطرات:

قد تكون للاستجابة المناعية النشطة للمتفطرات أحياناً نتائج غير مرغوبة عن طريق تضرر الأنسجة. وقد أُوضح ذلك بشكل جيد في الاستجابة المناعية في مرضى الجذام. يتعلق الطيف الإكلينيكي للداء في الجذام بشكل متين بالاستجابة المناعية للثوي للمتفطرة الجذامية (الشكل 2-9).

الجذام شبيه الدرني ← حدي →	الجذام الجذامي
المناعة الخلوية +++	المناعة الخلوية ضعيفة
بروفيل سيتوكينات الخلية التائية المساعدة **1**	بروفيل سيتوكينات الخلية التائية المساعدة **2**
تشكيل الورم الحبيبي قوي	تشكيل الورم الحبيبي ضعيف
القليل جداً من العصيات	حمل مفرط من العصيات
داء موضَّع	دواء واسع الانتشار

(الشكل 2-9):الطيف الإكلينيكي للداء في الجذام متعلقاً بالاستجابة المناعية

إن الاستجابة المناعية الخلوية النشطة المتميزة بتحرر سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 والتشكيل القوي للورم الحبيبي تحد من انتشار المتفطرة الجذامية ولكنها تسبب تضرراً نسيجياً. وعلى سبيل المثال فإن مرضى الجذام شبيه الدرني يتطور لديهم اعتلالات عصبية مسببة للعجز كنتيجة مباشرة للالتهاب الورامي الحبيبي برغم إصابتهم بالداء قليل العصيات. أما في المرضى المصابين بداء متوسط الوخامة (شبيه درني حدي، جذامي حدي) فإن التحسن العفوي في المناعة الخلوية يترافق مع التهاب جلدي وحول الأعصاب بسبب دخول الخلايا التائية المفرزة للإنترفيرون جاما. تحتاج هذه التفاعلات المدعوة بالاعتكاسية إلى المعالجة الفورية بالكورتيكوستيرويدات لتجنب المزيد من تضرر العصب.

وبشكل متناقض، فإن معالجة المرضى المصابين بحمل مفرط من العصيات

كما في الجذام الجذامي، قد يتسبب في حدوث الحمامى العقدة الجذامية (Erythema nodosum leprosum-ENL)، و هو تفاعل متواسط بالمركب المناعي (فرط التحسس من النمط الثالث) المتميز بالحمى المرتفعة، التهاب كبيبات الكلى، الطفح، التهاب القزحية وألم العصب. يؤدي تحرر مستضدات المتفطرات أثناء المعالجة إلى تشكيل مركب مناعي جائل والترسب المجموعي. الثاليدوميد (Thalidomide) فعال بشكل خاص في السيطرة على تفاعلات الحمامى العقدة الجذامية بسبب تأثيراته المضادة لعامل نخر الورم.

6-2 عدوى الفطور:

(الحالة 2-8) التهاب الفرج والمهبل الحاد:

تبدت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 27 عاماً بتاريخ مرضي مدته أربعة أسابيع من تهيج وخيم وألم في فرجها. ولمدة أسبوعين أحست بألم حارق أثناء التبول بدون حدوث تواتر بولي، بالإضافة إلى ذلك كان لديها نجيج مهبلي سميك قشدي أبيض. كانت الدورات الطمثية لديها منتظمة وكانت تستعمل أقراص مانعات الحمل الفموية. بالفحص كانت حالتها العامة جيدة. كان هناك حمامى ملحوظة على فرجها ومخاطية المهبل مع لويحات بيضاء، كانت المظاهر خاصة بالتهاب الفرج والمهبل الحاد. أظهرت مسحة المهبل كتلاً من الخيطان الكاذبة (Pseudohyphae)، مع نمو غزير للمبيضات البيضاء بالزرع. عولجت بالميكونازول (Miconazole) فموياً مع تحسن أعراضي سريع.

1-6-2 آليات المناعة للعداوى الفطرية:

تسبب الفطور العديد من الأمراض، التي يمكن تصنيفها إلى فطارات سطحية، تحت الجلد أو عميقة (الجدول 2-11) يكون الجلد أو الأغشية المخاطية المقرات الرئيسية للهجوم في الفطار السطحي، بينما يكتنف الفطار تحت الجلد النسج المجاورة مثل الجلد أو العظم.

يصف تعبير الفطار المجموعي الغزو الأعمق للنسج مع اكتناف الأعضاء مثل الكبد، الرئة أو الدماغ. عادة ما تقسم الفطور المسببة للعداوى المجموعية إلى مجموعتين : فطور ممراضة وانتهازية. يشير التعبير ممراضة إلى أن العدوى قد تحدث لدى التماس مع الكائن الحي في أي فرد. بينما تحدث الفطارات الانتهازية عادة فقط في الأثوياء مكبوتي المناعة.

تم اختيار عدوى المبيضات كمثال في هذه المناقشة لأنه فطر واسع الانتشار يسبب بشكل شائع عدوى سطحية في الأثوياء الأسوياء. تشاهد المبيضات البيض بشكل واسع في المهبل وفي السبيل المعدي المعوي من الفم وحتى الشرج. يشكل الجلد والأغشية المخاطية السليمة حواجز محكمة أمام الفطر ,رغم أن درجة الباهاء (pH)، الحرارة ومعدل تقشر الجلد هامة فمن المحتمل أن النبيت الجرثومي السوي يلعب الدور الحرج في الوقاية من الاستعمار الفطري والغزو التالي. إن اضطراب الإيكولوجية المعدية المعوية عبر استعمال المضادات الحيوية أو عبر التغيرات الرضحية أو الهرمونية لهي عوامل مؤهبة هامة في العديد من حالات عدوى المبيضات السطحية المزمنة.

(الجدول 2-11): بعض الأمثلة على العداوى الفطرية في البشر

العدوى	التجلي الإكلينيكي
ـ الشعروية الحمراء (Trichophyton rubrum)	السعفة ـ قدم الرياضي
ـ المبيضات البيضاء (Candida albicans)	التهاب الفرج والمهبل ـ السلاق الفموي
* تحت الجلد	
ـ الشعرية المبوغة الشنكية (Sporotrichium schenkii)	
* المجموعي:	التقرح ـ تشكيل الخراجات
ـ النوسجة المغمدة (Histoplasma capsulatum)	
ـ الكروانية اللدودة (Coccidiodes immitis)	عدوى الرئة
ـ المبيضات البيضاء	التهاب الرئة الحاد
ـ المستخفية المورمة (Cryptococcus neoformans)	الداء القصبي الرئوي ـ التهاب المريء
ـ الرشاشية الدخناء (Aspergillus fumigatus)	التهاب السحايا ـ آفات الرئة الصلبة
ـ المتكيسة الرئوية الجؤجؤية (Pneumocystis carinii)	الورم الرشاشي ـ خراج الدماغ ـ عداوى العين
	التهاب الرئة

العامل الرئيسي المسؤول عن الاستعداد للعدوى الفطرية هو تغير الاستجابات المناعية المجموعية. يمكن أن يحدث استعمار الثوي المستعد عندما تنال الفطور مدخلاً عبر التشققات الجلدية أو المخاطية، عبر القثاطير بالإكنان (Indwelling) (خاصة إذا كانت السوائل المسربة محالياً مفرطة التوتر من الجلوكوز والأحماض الأمينية) أو عبر القثاطير البولية. يبدو أن المناعة المتواسطة خلوياً هي الآلية المؤثرة الأكثر أهمية في هذه العداوى المجموعية لأن العداوى الفطرية المنتشرة هي مظهر مميز في المرضى ذوي الخلايا التائية أو العدلات العليلة، رغم أنها نادرة في حالات عوز الأضداد.

2-6-2 ضرر المتفرج الناجم عن التفاعلات المناعية تجاه الفطور:

هناك نتائج محتملة متعددة لعدوى الفطور. عادة ما تتخلص الاستجابة المناعية النوعية للفطور المقترنة مع الأدوية الموضعية المضادة للفطور من العداوى السطحية. وبالمقابل، فإن العدوى الفطرية الانتهازية المجموعية تحمل معدلاً مرتفعاً من الوفيات في الثوي مكبوت المناعة، وهذه النتيجة يمكن تحسينها بشكل جزئي فقط باستعمال العوامل المضادة للفطور الانتقائية والعلاجية الأحدث.

هناك نتيجة محتملة ثالثة. إذا لم يتم التخلص من الفطور بشكل ناجح أو سببت عودة عدوى ثابتة، وعندها قد تحرض استجابة الثوي المناعية للمستضد الفطري تفاعل فرط تحسس، وعلى سبيل المثال قد تتجلى عدوى الرشاشية الدخناء بشكل منتشر أو بشكل ورم رشاشيات ثابت حيث ينمو الفطر في كهوف رئوية موجودة مسبقاً (المتبقية بعد المعالجة الناجحة للسل الرئوي). يمكن أن يحدث بعد ذلك داء الرشاشيات الأرجي القصبي الرئوي؛ يحد ث ذلك بشكل رئيسي في المرضى التأتبيين وينجم عن فرط التحسس المتواسط بالجلوبولين المناعي E لمستضدات الرشاشية. قد تُسد القصبات بالأفطورات (Mycelia) المتشدفة (Fragmented) وهناك تفاعل التهابي في جدار القصبات مع ارتشاح باليوزينيات. تتجلى الحالة إكلينيكياً كنوبات راجعة من الأزيز، والسعال، والحمى المتزايدة مع ألم جنبي في مريض مصاب بالربو (انظر الفصل الثالث عشر).

إذا استنشقت المستضدات الفطرية من قبل شخص يمتلك أضداداً مرسبة

مسبقة التشكل فقد تتشكل مركبات مستضد ـ ضد في السبيل التنفسي. أحد الأمـثلة هو رئة المزارع (Farmer’s lung) وهي حـالـة تنجم عن اسـتـجـابة فـرط تحـسس متـواسطة بـالمركب المناعي تجـاه فطر مـا *(دقـيقـة الأبوا غ العـديدة الفـينيـة Micropolyspora faeni)* الموجودة في القش الرطب (انظر الفصل الثالث عشر).

7-2 عدوى الطفيليات:

(الحالة 2-9) الملاريا الدماغية:

أًدخل رجل نيجيري يبلغ من العمر أربعة وأربعين عاماً المستشفى بحالة إسعافية بينمـا كـان يزور أقـرباءه في إنجلتـرا. بدأت الأعـراض لديه بعـد أربعـة أيام من وصوله وتدهورت حالته بشكل مترقي خلال الأيام العشرة التالية مع حدوث ألم مبهم في أعلى البطن، تعرق، رعدة وقيء. كان قد عولج مرتين في السابق ضد الملاريا ولكنه لم يأخذ علاجاً اتقائياً من الملاريا أبداً. بالفحص كان المريض عليلاً ومصاباً باليرقان مع حمى 39.2°م. كان ضغط الدم لديه 90/ 70 ولكنه لم يبد أية علامة على الانثقاب الحشوي. تضمن التشخيص التفريقي النزف المعدي المعوي الخفي، إنتان الدم، التهاب الكبد أو رجعة الملاريا.

أظهرت الاستقصاءات الإسعافية سواء الهيموجلوبين (140جرام/ لتر) وكان تعداد الكريات البيضاء $1.6 \times (10)^9$ لتر. تم استبعاد فقر الدم المنجلي بالرحلان الكهربي السوي للهيموجلوبين. و على كل فإن الفلم الدموي السميك أظهر احتشاراً شديداً بالمتصورة المنجلية.

بعد المشاورة مع مركز مختص، عولج المريض بالكينين وريدياً. ولسوء الحظ تدهورت حالته بشكل سريع خلال الساعات الثلاثون التالية، وفي النهاية عانى من توقف القلب ولم يمكن إنعاشه. كان التشخيص التالي للوفاة الملاريا الدماغية.

2-7-1 عدوى الأوالي الحيوانية:

الأوالي الحيوانية مجموعة متنوعة من الطفيليات. سوف تستعمل في هذا القسم الملاريا، الليشمانية وداء المثقبيات (Trypanosomiasis) والتي تشكل كلياً حملاً هائلاً من الأمراض الطفيلية لإيضاح التآثرات المناعية بين الثوي والطفيلي.

إذا استطاعت الطفيليات التهرب من الاستجابة المناعية للثوي وكانت ذات فوعة كافية فإنها تقتل الثوي الذي يعتمد بقاؤها عليه، ومع ذلك إذا تم تخريبها بسهولة شديدة بواسطة الاستجابة المناعية فإن بقاؤها معرض للخطر. لذلك فإن بقيا أي طفيلي تمثل توازناً بين تحريض المناعة في الثوي وبين النجاة من الترصد.

قد تكون الطفيليات قد حرضت حتى حدوث الطفرات في البشر، وبسبب الانتقاء الطبيعي فإن ذلك قد مكنهم من مقاومة الطفيلي. وكمثال على ذلك: المتصورة وهي الطفيلي المسبب للملاريا. يمنح جين هيموجلوبين الخلية المنجلية مقاومة جزئية للمتصورة المنجلية وتحد من تضاعفها داخل الكرية الحمراء. وهكذا فإن أسوياء النمط الجيني للهيموجلوبين (Hb AA) مستعدين بدرجة عالية للملاريا المنجلية. أما هؤلاء ذوي النمط الجيني متماثل الزيجوت للخلية المنجلية (Hb SS) فهم يعانون من فقر دم الخلية المنجلية الخطير والمميت عادة، و لكن أولئك ذوي خلة الخلية المنجلية متغايري الزيجوت (Hb AS) لديهم ميزة البقيا في مناطق توطن الملاريا. يترافق عدد من تعدد الأشكال الجينية الأخرى مع مقاومة الملاريا بما في ذلك HLA-B53 وغياب مستضد دوفي للخلية الحمراء و هو مستقبلة المتصورة النشيطة (Vivax).

2-7-2 الاستجابات المناعية السوية للطفيليات:

يتفاعل المرضى لعدوى الطفيليات بطيف من الاستجابات مماثلة لتلك المحرضة بالمكروبات الأخرى. يعد تفعيل البلاعم والوحيدات مع تحرر السيتوكينات بما في ذلك عامل نخر الورم، الإنترلوكين 1 والإنترلوكين 6 استجابة باكرة. تسبب أفعالها المشتركة الحمى، كثرة البيض وإنتاج مرتكسات الطور الحاد مثل البروتين المتفاعل C. قد تكون استجابة الحمى نفسها دفاعاً من قبل الثوي لأن مراحل معينة من تطور طفيلي الملاريا على سبيل المثال تكون حساسة لارتفاع الحرارة.

رغم أن أضـداد الجلوبولينات المناعـيـة M و G تُصنع اسـتـجـابة لأغلب الأوالي البالغة ولكنها ليست محصنة بالضرورة مما يجعل من الصعب إنتاج لقاح فعال. وأكثر من ذلك فإن بعض الأوالي تخترق خلايا الثوي وتبقى داخلها وتتضمن الأمثلة على ذلك: طفيلي الملاريا (المتصورة) الذي يغزو الكريات الحمراء والخلايا الكبدية، وكذلك طفيلي الليشمانية الذي يبقى داخل البلاعم. لا يمكن للأضداد أن تطال هذه الأوالي داخل الخلوية ما لم تفرز أضداد الأوالي أيضاً على سطح خلية الثوي.

ثَبُت أن تقييم دور المناعة المتواسطة خلوياً في هذه الأمراض صعب. ففي الفـئـران يتم التـحكم بمقـاومـة العـدوى بالعـديد من المـرضـات داخل الخلوية (المتفطرات، الليشمانية، السالمونيلة) بواسطة جين واحد يتم تعبيره في الخلايا الشبكية البطانية فقط يدعى جين بروتين البلاعم المرتبط ـ المقاوم ـ الطبيعي 1 (Nramp 1). بالإضافة إلى ذلك، فإن الخلايا التائية المحسسة والإنترفيرون جاما هي محددات هامة للمناعة ضد الأوالي التي تبقى داخل البلاعم وعلى سبيل المثال الليشمانية. يترافق مرتسم مسيطر لسيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 (الإنترفيرون جاما ـ الإنترلوكين 2- عامل نخر الورم والإنترلوكين 12) مع الداء الموضع بشكل داء الليشمانيات الجلدي بينما يحدث الداء الحشوي المنتشر في الأفراد ذوي مرتسم الخلايا التائية المساعدة 2. وفي مثل هذه الحالات، فإن إضافة الإنترفيرون جاما للمعالجة التقليدية لليشمانية يسرع الشفاء.

3-7-2 مراوغة الأوالي الحيوانية للاستجابات المناعية:

هناك ثلاثة طرق رئيسية تستطيع الأوالي بها أن تراوغ أو تغير الهجمة المناعية للثوي (الجدول 2-12): الاختلاف المستضدي، تحجيم الهجمة بواسطة الكبت المناعي، أو الاختباء في الخلايا حيث تكون الهجمة المناعية أقل فعالية.

الاختلاف المستضدي هو المثال الصارخ على التكيف الناجح ونضرب مثلاً على ذلك مرض النوم (Sleeping sickness)، الناجم عن *المثقبية البروسية* *(Trypanosoma brucei)* والذي ينتشر بواسطة لدغة ذبابة التسي تسي (Tsetse fly). يتموج عدد الطفيليات في الدم بعد حدوث العدوى بشكل دوري من هدأة

تطفلن الدم وأيبوبته. وهذا ناجم عن تخريب المثقبيات بواسطة أضداد الثوي مع ما يتلوه من ظهور الطفيليات التي تعبّر مستضدات سطحية مختلفة (أو بروتينات سكرية سطحية متفاوتة ـ VSGs). الأضداد المنتجة بعد كل موجة من تطفلن الدم نوعية لتلك المجموعة من السكريات السكرية السطحية المتفاوتة فقط. يمتلك الطفيليات عدداً من الجينات التي ترمز لبروتيناته السكرية السطحية المتفاوتة وتستطيع أن تغير الجينات المستخدمة. لا تحرض الأضداد هذا التغيير ولكنه يحدث عفوياً. وبواسطة تفاوت المستضد المسيطر مناعياً يحول الطفيلي هجمة الثوي. يعرف هذا النمط من الاختلاف المستضدي باختلاف النمط الظاهري وهو على عكس اختلاف النمط الجيني حيث تتسب سلالة جديدة بشكل دوري في حدوث وباء كما في حالة ڤيروس النزلة الوافدة.

(الجدول 2-12): آليات بقيا الطفيلي

الآلية	أمثلة على الأمراض
* **اختلاف الثوي:**	
ـ عوامل جينية	الملاريا
ـ كبت مناعة الثوي	الملاريا ـ داء الليشمانيات ـ داء البلهارسيات
* **اختلاف الطفيلي**	
ـ الاختلاف المستضدي	داء المثقبيات ـ الملاريا
ـ التحوير المستضدي	داء الليشمانيات
ـ التخفي المستضدي	داء البلهارسيات
ـ المناعة المصاحبة (Premunition)	داء البلهارسيات
ـ مقاومة قتل البلاعم	داء الليشمانيات ـ داء المقوسات ـ داء المثقبيات
ـ مقاومة الحل المتواسط بالمتممة	داء الليشمانيات ـ داء المثقبيات

تستطيع الأوالي الأخرى أن تغير بشكل سريع غطاءها السطحي لكي تتهرب من الاستجابة المناعية وتعرف هذه العملية بالتحوير المستضدي. فخلال دقائق من التعرض للأضداد تستطيع طفيليات الليشمانية أن تنزع (تزيل غطاء) مستضداتها السطحية بحيث تصبح حرونة لتأثيرات الأضداد والمتممة.

كبت الاستجابة المناعية هو إحدى آليات التكيف الأكثر شيوعاً لبقيا الأوالي وقد وجدت في كل عداوى الطفيليات التي تم بحثها. تحدث أوضح الأمثلة على ذلك في الملاريا والليشمانية الحشوية. قد تثبط المستضدات الذوابة المحررة بواسطة الطفيلي بشكل لا نوعي استجابة الثوي المناعية بالفعل المباشر على اللمفاويات أو بإشباع الجملة الشبكية البطانية. تملك الليشمانية والمثقبية مراحل حرونة للحل المتواسط بالمتممة. وعلى سبيل المثال فإن المثقبية الكروزية تنتج جزيئات تثبط التشكيل أو تسرّع بلى (Decay) كونفرتاز العامل الثالث للمتممة C3، و هكذا تحصر تفعيل المتممة على سطح الطفيلي. تستطيع الليشمانية أن تنظم بشكل هابط تعبير الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على البلاعم المصابة بالطفيلي منقصة فعالية الخلايا التائية +CD8 السامة للخلايا.إن بعض الأوالي مثل المقوسات، والليشمانية والمثقبية الكروزية لا تدخل البلاعم بسهولة فقط و لكنها أيضاً تبقى وتنمو داخلها. تربط الليشمانية المعدية عامل المتممة الثالث بشكل فعال وهذا يخدم كجزيء لربط الطفيلي إلى مستقبلات CR3 على البلاعم. تثبط الأضداد وحيدة النسيلة لمستقبلة العامل الثالث CR3 قبط الطفيلي إلى ملاذ آمن. طورت المقوسات آليات تمنع التحام حويصلات البلعمة (الحاوية الطفيلي) مع اليحلولات (Lysosomes)، المثقبيات أيضاً مقاومة لآليات القتل داخل الخلية في البلاعم غير المفعلة.

(الحالة 2-10) داء البلهارسيات:

تبدت الحالة في طالب مصري يبلغ من العمر خمسة وعشرين عاماً عاش في إنجلترا في السنتين الأخيرتين بقيء دموي حاد. كشف الفحص ضخامة كبدية طحالية ملحوظة كما ميزت دوالي المريء والمعدة لدى إجراء التنظير المعدي المعوي العلوي الإسعافي مثبتاً وجود فرط التوتر البابي.أُعتبرت الاضطرابات التالية في التشخيص التفريقي للأسباب المحتملة لفرط التوتر البابي لديه: التشمع الكحولي، التهاب الكبد المزمن الفعال، الانسداد الوريدي البابي والكبدي وداء البلهارسيات. أُعتبر داء الكبد الكحولي غير محتمل لأنه كان لا يشرب الخمر؛ استثنت الدراسات فائقة الصوت والتصوير المقطعي المحوسب للدوران البابي الكبدي وجود انسداد وعائي. تم تأجيل خزعة الكبد إلى حين تصحيح التخثر المضطرب لديه. اعتبر داء البلهارسيات تشخيصاً محتملاً لديه على ضوء الأساس الإثني لديه والجلوبولين المناعي E المصلي المرتفع بشكل ملحوظ : K 2500 وحدة /لتر (المجال السوي أقل من 130) كشف فحص عينات البراز لديه البيوض المميزة للبلهارسية المنسونية وكُشفت لاحقاً مستويات مرتفعة من الأضداد المصلية للبلهارسية المنسونية بالمقايسة المناعية الإنزيمية.
أُستعملت المعالجة بالتصليب عن طريق المنظار لتصليب الدوالي النازفة لديه وتم البد باستعمال برازيكوانتل (Praziquantel) وهو دواء مضاد للبلهارسيات شديد الفعالية.

2-7-4 عدوى الديدان الطفيلية:

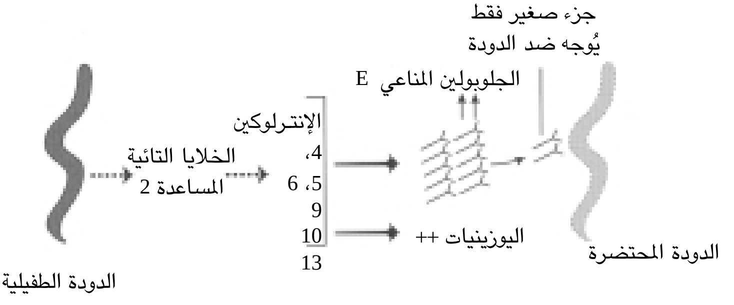
الديدان الطفيلية طفيليات متعددة الخلايا (توالانية Metazoan) تم تجميعها في ثلاث عائلات منفصلة: الديدان الممسودة (Nematode) مثال: نوع الصفر (Ascaris)،المثقوبات (مثال: نوع البلهارسيات) والشراطيات (مثال: نوع الشريطية).وهي تملك دورات حياتية مركبة مع مراحل تطورية متعددة. ففي سياق العدوى المفردة قد يكون البشر متعرضين بشكل متكرر لمستضدات اليرقة، البالغة والبيضة. وكمثال، فإن مراحل اليرقة السابحة بحرية (الذانبة Cercaria) من المثقوبات، البلهارسية المنسونية تخترق جلد البشر الذين يستحمون أو يسبحون في الماء المحتشر. وبعد الدخول، تتطور إلى مرحلة نسيجية (Schistosomula) تهاجر عبر الدوران الرئوي إلى الكبد. وفي الكبد تحرض تفاعلاً التهابياً وراميًا حبيبياً مؤدية إلى فرط التوتر البابي (كما في الحالة 2-10) وحالما تصل الجملة البابية الكبدية تنضج المرحلة النسيجية (Schistosomula) إلى الدودة البالغة وتحتل موقعها النهائي في الوريدات الصغيرة التي تنزح الأمعاء ومنها تنشر البيوض إلى جوف الأمعاء.

2-7-5 المناعة السوية لعدوى الديدان الطفيلية:

المميزات المناعية لعدوى الديدان الطفيلية هي ازدياد إنتاج الجلوبولين المناعي E، كثرة اليوزينيات، وكثرة الخلايا البدينة. يتم تنظيم هذه الاستجابات بواسطة مجموعة فرعية من الخلايا اللمفاوية المساعدة 2 وهي اللمفاويات التائية +CD4 (انظر الفصل الأول). تكون مستويات الجلوبولين المناعي E مرتفعة بشدة في الأشخاص الذين يقطنون البلدان المدارية أو دون المدارية حيث يكون احتشار الديدان متوطناً.

تلعب أضداد الجلوبولين المناعي E النوعية للطفيلي دوراً هاماً في الوقاية وعلى سبيل المثال ضد البلهارسية المنسونية. تتفاعل أضداد الجلوبولين المناعي E مع مستضدات الديدان الطفيلية وتؤدي لتحرر الوسائط الفعالة دوائياً من الخلايا البدينة، اليوزينيات والأسسات التي يرتبط بها الجلوبولين المناعي E. تسبب هذه الوسائط تراكماً موضعياً للكريات البيضاء وتعزز قدرتها على إحداث الضرر للدودة

الطفيلية. وهي تحرض الالتهاب الموضعي وتعمل على العضلات الملساء للمساعدة في طرد الطفيليات. وعلى كل حال، فإن الجلوبولين المناعي E النوعي للطفيلي هو جزء فقط من الازدياد الجسيم في الجلوبولين المناعي E المحرض بالإنترلوكين 4 المنتج من قبل الخلايا التائية المساعدة +CD4 2 (الشكل 2-10) من المحتمل أن الجلوبولين المناعي E متعدد النسائل الزائد المحرض باحتشار الديدان قد يمثل آلية لإشباع مستقبلات الجلوبولين المناعي E على الخلايا البدينة، مما يجعلها حرونة على التنبيه من قبل مستضدات الطفيلي.



(الشكل 2-10): إن إنتاج الجلوبولين المناعي E في عدوى الديدان الطفيلية قد يكون ظاهرة إضافية

كثرة اليوزينيات مميزة أيضاً للداء الدودي. وكما في استجابة الجلوبولين المناعي E يتم التحكم بها من قبل الخلايا التائية +CD4 ولكنها توجه بالإنترلوكين 5. إن الخلايا البدينة التي تُزال حبيباتها بواسطة الجلوبولين المناعي E المرتبط والمتفاعل مع مستضدات الطفيلي تحرر مختلف الوسائط (انظر الشكل 1-26) وحتى فإن بعض مواد الطفيليات تكون جاذبة بشكل مباشر لليوزينيات. تملك اليوزينيات دوراً مؤثراً في عدوى الديدان الطفيلية، فهي ترتبط بسطح الطفيلي وتُزال حبيباتها محررة بروتينات أساسية وبروتينات يوزينية هابطية والتي تسبب ثقوباً صغيرة في لحافة (Tegument) الدودة.

2-7-6 مراوغة الديدان للاستجابات المناعية:

التخفي المستضدي هام من أجل بقيا الديدان. تخفي البلهارسيات البالغة مستضداتها السطحية (انظر الجدول 2-12) بتخليق مستضدات مشابهة للثوي، مثل الجلوبولين الكبروي ألفا 2 للتغطية على كونها غريبة. وبشكل بديل فقد تمتز جزيئات الثوي على سطوحها: مستضدات كريات الدم الحمراء، الجلوبولينات المناعية، مستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي والمتممة وكل ما سبق قد تم كشفه على الطبقة الخارجية من البلهارسيات.

يترافق احتشار الديدان أيضاً بكبت مناعي لاستجابات الخلية التائية والبائية. وعلى سبيل المثال فإن آليات مناعية متعددة توجَه ضد الديدان الفتية (Schistosomulum) حالما تهاجر من الجلد إلى الأوعية الدموية حيث تنضج. تراوغ البلهارسيات مثل هذه الهجمات بواسطة التخفي ولكنها تستطيع أيضاً أن تقي أنفسها بشكل فعال بتحرير الإنزيمات الببتيدية التي تشطر الجلوبولينات المناعية المرتبطة والعوامل الأخرى التي تثبط إما تكاثر الخلية التائية وتحرير الإنترفيرون جاما أو إشارة الخلايا البدينة اللازمة لتفعيل اليوزينية.

يستعمل تعبير المناعة المصاحبة أو (Premunition) لوصف شكل من المناعة المكتسبة حيث تستديم العدوى المتوطدة ولكن تتم الوقاية من عدوى جديدة بواسطة آليات مناعية. البلهارسيات هي المثال الأفضل ثانية. تستطيع ديدان البلهارسيا أن تحيا في الثوي لعدة سنوات مع بينات قليلة أو بدون بينات على أي استجابة مناعية غالباً. وعلى كل حال، فإن البلهارسيات البالغة تنبه استجابة تقي من رجعة العدوى لنفس الحيوان بأشكال غير ناضجة من الطفيلي والتي تدعى الذوانب (Cercaria).

2-7-7 ضرر المتفرج الناجم عن التفاعلات المناعية للأوالي والديدان الطفيلية:

تنجم العديد من المظاهر الإكلينيكية لعدوى الطفيليات من استجابة الثوي المناعية لمستضدات الطفيلي. تشاهد تفاعلات فرط التحسس الآنية (النمط الأول) مثل الشرى والوذمة الوعائية في المراحل الحادة من داء الصفر ــ الأسكارس

(Ascariasis)، وفي عداوى ديدان عديدة أخرى. قد يسبب انفجار كيسة عدارية (Hydatid cyst) أثناء إزالتـها جراحـياً إلى تحـرر كمـيات ضـخـمة من المستـضد وتحـرض الصدمة التأقية.

تنجم تفاعـلات فـرط التحـسس من النمط الثاني عن الأضـداد لمستضـدات سطح الخلية. قد تؤدي مستضـدات الطفيليات التي تتـفاعل بشكل متصالب مع نسيج الثوي أو مستضدات الثوي الممتزة على سطح الطفيلي إلى تطور الأضداد التي تتعرف على المستضدات الذاتية. إن مثل هذا التمنيع الذاتي عـامل هام في الباثولوجيا المناعية لداء شاجاس (انظر الفصل الثالث عشر).

تسبب المركبات المناعية الجائلة من مستضدات الطفيلي وأضداد الثوي بعض الضـرر للثـوي المشـاهد في الملاريا، داء المثـقبيـات وداء البلـهارسـيـات. وفي بعض الحالات، فإن الترسبات المزمنة من المركبات المناعية قد تؤدي لالتهاب كبيبات الكلى (انظر الفصل التاسع).

يمكن للمناعة المتواسطة خلوياً لمستضدات الطفيلي أن تسبب ضرراً نسيـجياً وخيماً. وعلى سبيل المثال في داء البلهارسيات فمن المحتمل أن يكون التليف البابي وفرط التوتر الرئوي ناجمين عن الاستجابات الخلوية لبيوض البلهارسية المتوضعة في الأنسجة.

* قراءات للاستزادة:

- Auwaerter PC (1999) Infectious mononucleosis in middle age-grand rounds at the Johns Hopkins Hospital. *JAMA* 281, 454-9.
- Bellamy R & Hill AVS (1998) Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. *Curr. Opin. Immunol.* 10, 483-7.
- Conzalez-Rothi RJ (1998) Examining the biology of tuberculosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 4,154-61.
- Griffiths PD (1998) Update on herpes virus infections. *J. R. Coll. Physicians Lond*. 32,199-202.
- Janoff EN & Rubins JB (1997) Invasive pneumococcal disease in the immunocompromised host. *Microb. Drug. Resist*. 3,215-32.
- Marrack P & Kappler J (1994) Subversion of the immune response by pathogens. *Cell 76*, 323-32.
- Newport MJ (1997) Unravelling the genetic basis of susceptibility to infectious diseases. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 233,2.
- Wessely S (1992) Chronic fatigue syndrome. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 30,497.
- Zinkernagel RM (1996) Immunology taught by viruses. *Science* 271, 173-8.

❋ الأسئلة :

1- أي من التالي خلايا بلعمية:

أ ـ الكريات البيضاء متعددة النوى

ب ـ اللمفاويات البائية

ج ـ اللمفاويات التائية

د ـ البلاعم

هـ ـ خلايا كوبفر

2- أي من العبارات التالية صحيح فيما يتعلق بالحمى الروماتزمية:

أ ـ هي مضاعفة لعدوى العقديات الحالة للدم بيتا

ب ـ تصيب البالغين فقط

ج ـ تحدث كمضاعفة في 3٪ من حالات ألم الحلق

د ـ تبدي بينات على الاستعداد الجيني

هـ ـ تنجم عن فرط التحسس الآني للعقديات

3- من المعلوم اتهام ڤيروس إبشتاين ـ بار في الحالات التالية:

أ ـ كثرة الوحيدات العدوائية

ب ـ سرطانة المريء

ج ـ ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن

د ـ لمفومة بوركيت

هـ ـ ورم الكبد

4- في كثرة الوحيدات العدوائية تكون اللمفاويات غير النموذجية من الخلايا التائية المثبطة السامة للخلايا بشكل مسيطر.

صحيح/ خطأ

5- أي من التالي يؤهب لعدوى المبيضات البيض السطحية:

أ ـ الحمل

ب ـ اللمفومة

ج ـ السكري

د ـ إدمان المخدرات

هـ ـ المضادات الحيوية واسعة الطيف

6- يشير الاختلاف المستضدي إلى قابلية مكروبات معينة على تغيير تراكيبها المستضدية السطحية:

صحيح/ خطأ

7- أي من المكروبات التالية تستعمل الاختلاف المستضدي كوسائل رئيسية لمراوغة دفاعات الثوي:

أ ـ العقديات الرئوية

ب ـ ڤيروس النزلة الوافدة أ

ج ـ البورلية الراجعية

د ـ المتفطرة السلية

هـ ـ المثقبيات

8- العدوى الكامنة في عقدة ثلاثي التوائم مميزة لفيروس الهربس البسيط:

صحيح/ خطأ

9- تحدث آليات البقيا التالية بشكل شائع في عداوى الطفيليات:

أ ـ الكبت المناعي

ب ـ التخفي المستضدي

ج ـ الاختلاف المستضدي

د ـ المناعة المصاحبة

هـ ـ مقاومة قتل البلاعم

10- تلعب أضداد الجلوبولين المناعي E دوراً في الوقاية من عدوى الديدان الطفيلية:

صحيح/ خطأ

11- أي من التعابير التالية المتعلقة بالمستضدات الفائقة صحيح:

أ ـ تفعّل المستضدات الفائقة أعداداً ضخمة من الخلايا البائية

ب ـ متلازمة الصدمة السمية بالعنقوديات مثال على الداء المترافق بالمستضدات الفائقة

ج ـ تقدَم المستضدات الفائقة بواسطة الخلايا المستعلنة للمستضد بطريقة مطابقة للمستضدات التقليدية

د ـ تتميز الأمراض المرافقة للمستضدات الفائقة بمستويات جائلة مرتفعة من السيتوكينات قبل الالتهابية

هـ ـ يتفاعل المستضد الفائق في البشر مع حوالي 1من 50من الخلايا التائية.

12- يتآثر ڤيروس العوز المناعي البشري مع جزيئات سطح الخلايا التالية لكي ينال مدخلاً إلى خلايا الجملة المناعية:

أ ـ جزيء التفريق العنقودي CD4

ب ـ جزيء التفريق العنقودي CD19

ج ـ مستقبلات السيتوكينات CXCR4 و CCR5

د ـ جزيء التفريق العنقودي CD8

هـ ـ جزيء التفريق العنقودي CD25

13- الإنترفيرون جاما عامل مفعّل قوي للبلاعم:

صحيح/خطأ

14- إن برفيل السيتوكينات للخلية التائية المساعدة (1 أو 2) لهو محدد هام لمناعة الثوي. أي من العبارات التالية صحيح فيما يتعلق ببروفيل السيتوكينات في الأمراض المختلفة:

أ ـ تترافق الليشمانية الجلدية ببروفيل مسيطر للخلية التائية المساعدة 2

ب ـ تترافق الليشمانية الحشوية ببروفيل مسيطر للخلية التائية المساعدة 1

ج ـ يترافق الجذام شبيه الدرني ببروفيل مسيطر للخلية التائية المساعدة 1

د ـ يترافق الجذام الجذامي ببروفيل مسيطر للخلية التائية المساعدة 2

الفصل الثالث

العوز المناعي

Immunodeficiency

1-3 مقدمة:

حالما يغادر الرضيع حديث الولادة البيئة العقيمة داخل الرحم، فإنه أو إنها يصبحان مستعمرين بالمكروبات. وبما أن أكثر النبيت المجهري غير ممراض فإن هذا الاستعمار لا يسبب أعراضاً. يسبب التعرض لمرض ما في الطفولة لم يكن الطفل قد قابله سابقاً عدوى إكلينيكية ولكنه يوسع أيضاً الذاكرة المناعية للطفل وينتج مناعة طويلة الأمد.

في أية مواجهة مع مكروب ما، يجب أن تتوازن مقاومة الثوي ضد فوعة المكروب وحجم اللقيحة (Inoculum). إن العداوى بكائنات حية معينة وعلى سبيل المثال المتكيسة الرئوية الجؤجؤية (Pneumocystis carinii) غير معروفة ماعدا في المرضى المصابين بعوز مناعي مستبطن. تملك بعض العوامل المعدية وعلى سبيل المثال الفيروس المضخم للخلايا تأثيرات كابتة للمناعة قوية. تؤثر العوامل البيئية على دفاع الثوي وكمثال فإن سوء التغذية يعرض الفرد للعداوى ومن المحتمل أن ذلك ناجم عن التأثيرات على مكونات مناعية متعددة.

يجب توقع وجود عوز مناعي مستبطن في كل مريض (بغض النظر عن العمر) لديه عداو راجعة، ثابتة، وخيمة أو غير معتادة. يمكن تصنيف عيوب المناعة إلى اضطرابات أولية ناجمة عن عيب داخلي في الجملة المناعية و التي قد تكون خلقية أو مكتسبة، أو تلك الثانوية لحالة معروفة (الشكل 3-1). هذه العيوب قد تكتنف آليات مناعية نوعية أو غير نوعية. وعلى كل حال فإن العديد من العيوب قد تكون دقيقة أو عابرة أو مقاومة للتصنيف.

(الحالة 3-1) فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس: (داء بروتون **Bruton's disease**):

وُلِد محسن بعد حمل خلي من المشاكل وكان وزنه 3.1 كيلوجرام. في عمر الثلاثة أشهر تطور لديه التهاب الأذن الوسطى و عدوى السبيل التنفسي العلوي. في عمر الخمسة أشهر وكذلك في الشهر الحادي عشر أُدخل المستشفى بسبب التهاب رئوي *بالمستدمية النزلية* (*Hemophilus influenzae*). استجابت العداوى بشكل فوري للمضادات الحيوية الملائمة في كل مرة. عندما بلغ عمره ستة عشر شهراً تطور لديه التهاب الحشفة (Balanitis) كان محسن الولد الرابع لوالدين غير قريبين ولم يظهر على أخواته الثلاث أي استعداد للعدوى.

أظهر الفحص في عمر ثمانية عشر شهراً طفلاً شاحباً نحيلاً، كان طوله ووزنه أقل من الشريحة المئوية (Centile) الثالثة، لم تكن هناك مظاهر شاذة أخرى. كان قد تم تمنيعه بشكل كامل عندما كان رضيعاً (في الأشهر الثاني، الثالث والرابع) بذوفان الكزاز والخناق، كامل خلية الشاهوق، لقاح المستدمية المتقارن وشلل الأطفال الفموي. بالإضافة إلى ذلك فقد تلقى لقاح الحصبة، النكاف والحصبة الألمانية في عمر الاثني عشر شهراً. كانت كل التمنيعات خالية من المشاكل.

أظهرت الاستقصاءات المناعية (الجدول 3-1 ج) لسبب العداوى الراجعة لديه نقصاً متعمماً وخيماً في جاما جلوبولين الدم مع غياب إنتاج الأضداد. بالرغم من عدم وجود تاريخ عائلي لنقص جاما جلوبولين الدم فإن غياب اللمفاويات البائية الناضجة في دمه المحيطي قد دعم تشخيص فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس الرضيعي بقوة (داء بروتون). عولج عوز الأضداد لديه بالتسريب الوريدي كل أسبوعين للجلوبولين المناعي G البشري السوي بجرعة 400 مليجرام/ كيلوجرام من وزن الجسم /شهرياً. تحسنت صحته بشكل ثابت خلال السنتين التاليتين وأصبح وزنه و طوله حالياً في الشريحة المئوية (Centile) العاشرة وتعرض لنوبة واحدة فقط من التهاب الأذن الوسطى في الأشهر الثمانية عشرة الأخيرة.

(الجدول 3-1 ج): الاستقصاءات المناعية في الحالة 3-1:

* **الجلوبولينات المناعية المصلية من الناحية الكمية (جرام /لتر):**

ـ الجلوبولين المناعي G: 17.0 (5.5-10)

ـ الجلوبولين المناعي A: غير مقاس (0.3-0.8)

ـ الجلوبولين المناعي M: 0.07 (0.4-1.8)

* **فعالية الأضداد:**

ـ استجابات التمنيع:

ذوفان الكزاز: لا توجد أضداد قابلة للكشف للجلوبولين المناعي G

ذوفان الخناق: لا توجد أضداد قابلة للكشف للجلوبولين المناعي G

شلل الأطفال

الحصبة } لا توجد أضداد مكتشفة للجلوبولين المناعي G

الحصبة الألمانية

ـ الراصات الدموية الإسوية (الجلوبولين المناعي M) غير مكتشفة (زمرة الدم Aإيجابية ريسيوس).

* **التجمعات الفرعية من اللمفاويات الدموية** ($x10^9$ **لتر**)

ـ تعداد اللمفاويات الكامل 3.5 (2.5-5)

ـ المفاويات التائية 3.02 (1.5-3)

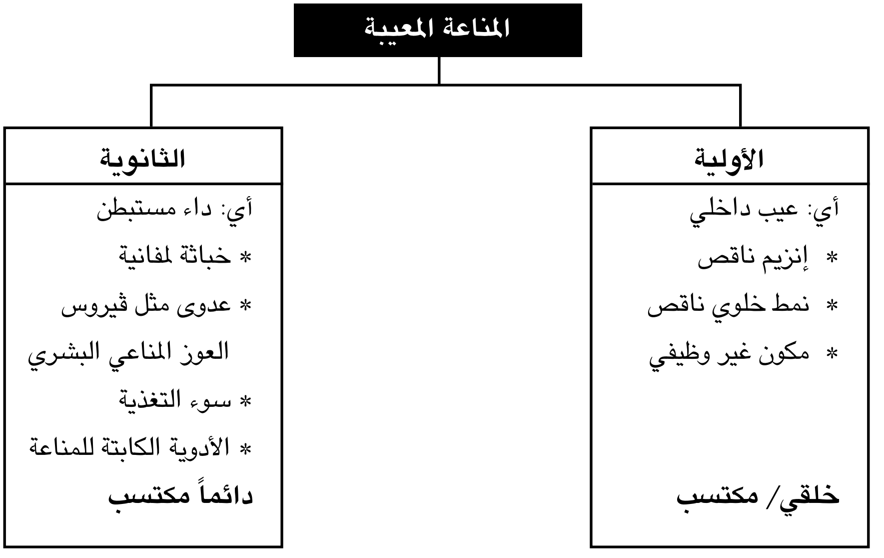
ـ اللمفاويات البائية (CD23) أقل من 0.03 (0.1-0.4)

ـ اللمفاويات البائية (CD19) أقل من 0.1 (0.3-1)

ـ اللمفاويات البائية (CD20) أقل من 0.1 (0.3-1)

المجال السوي لعمر الثمانية عشر شهراً موضح بين قوسين.

(الشكل 3-1): حالات العوز المناعي الأولية والثانوية



3-2 عوز الأضداد الأولي:

3-2-1 تشخيص عوز الأضداد الأولي:

يحدث عوز الأضداد في الأطفال والبالغين. بما أن حالات عوز الأضداد المكتسبة الأولية أكثر شيوعاً من الحالات الموروثة، فإن أغلب المرضى الذين لا يستطيعون إنتاج المجال الكامل من الأضداد المحصنة يتجلون بعد عمر العشر سنوات (الجدول 3-1). إن حالات العوز المناعي الأولي نادرة نسبياً. يساعد التاريخ التفصيلي (الإطار 3-1) في تمييزها عن الأسباب الأكثر شيوعاً للعدوى الراجعة. وعلى سبيل المثال فإن: التليف الكيسي أو الأجسام الأجنبية المستنشقة هي أسباب أكثر احتمالاً لعداوى الصدر الراجعة في الطفولة. وعلى كل حال إذا أجري اختبار التعرق، يجب إجراء قياسات الجلوبولينات المناعية دائماً أيضاً.

أغلب حالات عوز الأضداد الأولية مكتسبة، ويقدم أكثر من 90٪ من المرضى بعد عمر 10 سنوات. تبدأ العداوى الراجعة عادة في الأشكال الخلقية من عوز

الأضداد بين عمر أربعة أشهر وسنتين، لأن الجلوبولين المناعي G المنتقل أمومياً يمنح بعض التحصين المنفعل في الأشهر الثلاثة أو الأربعة الأولى من الحياة (الشكل 3-2) تكون بعض أشكال عوز الأضداد الأولية موروثة بشكل مرتبط بالجنس أو بخلة جسدية متنحية : لذلك فإن وجود تاريخ إصابة الأقرباء وخاصة الصبيان ذو قيمة تشخيصية بالرغم من أن التاريخ العائلي السلبي لا يستثني حالة موروثة أو طفرة جديدة.

(الجدول 3-1): الأسباب الرئيسية لعوز الأضداد الأولي في الأطفال والبالغين

العمر(سنوات)	الأطفال	البالغين
2>	نقص جاما جلوبولين الدم العابر في الرضع. فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس. فرط الجلوبولين المناعي M مع عوز الجلوبولينات المناعية.	التشخيص المتأخر غير معتاد ولكنه يحدث
3-15	حالات عوز الأضداد الانتقائي	
16-50	العوز المناعي الشائع المتغير عوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي	ـ حالات عوز الأضداد الانتقائي العوز المناعي الشائع المتغير ـ عوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي
50<		ـ عوز الأضداد مع ورم التوتة

الأدلة المستقاة من الفحص قليلة: فمن النادر وجود أية علامة فيزيائية تشخيصية على عوز الأضداد. رغم أن الفحص يظهر غالباً بينات على عقابيل العداوى السابقة الوخيمة مثل: تمزق غشاء الطبل، المرسانات (أنبوب التهوية) (Grommets) أو التوسع القصبي. ومن المظاهر العامة فشل النمو.

(الإطار 3-1): الأدلة من التاريخ المرضي في عوز الأضداد

* **عداوى الجيوب/ الصدر الراجعة شائعة (انظر الشكل 3-4)**

ـ تاريخ جراحة معادة في الأذن والأنف والحنجرة

* **هناك جملة أخرى مكتنفة عادة:**

ـ إنتان الجلد (الدمامل، الخراجات)

ـ عداوى المعي

ـ التهاب السحايا

* **العداوى جرثومية و ناجمة عن جراثيم شائعة (الشكل 3-3):**

ـ العقديات الرئوية

ـ المستدمية النزلية

* **المظاهر غير العدوائية شائعة:**

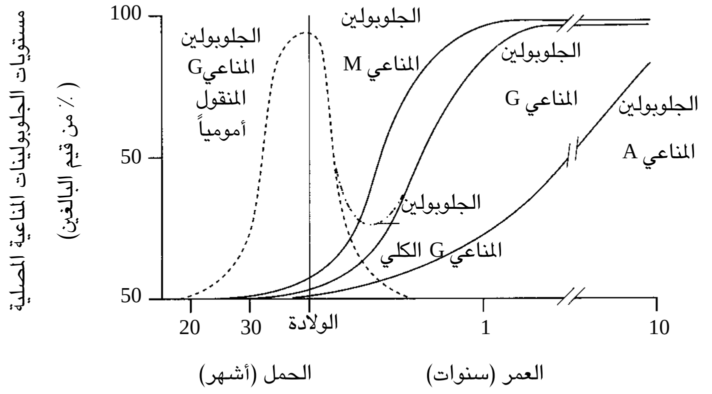
ـ داء الدرقية المناعي الذاتي

ـ فرفرية قلة الصفيحات المناعية

ـ التهاب المفاصل

* **العداوى الفطرية والڤيروسية غير شائعة**

الاستقصاءات المخبرية أساسية في التشخيص. سوف يكشف قياس مستويات جلوبولينات المصل المناعية شذوذات كمية واضحة. من غير المعتاد وجود الغياب التام للجلوبولينات المناعية أي: فقد جاما جلوبولين الدم (Agammaglobulinemia) وحتى في المرضى المصابين بشكل وخيم يكون لديهم بعض الجلوبولينات المناعية G و M القابلة للكشف. يمكن أن تكتنف عيوب تخليق الأضداد نمطاً إسوياً واحداً منفرداً من الجلوبولينات المناعية مثل الجلوبولين المناعي A، أو مجموعات من الأنماط الإسوية وغالباً الجلوبولين المناعي A والجلوبولين المناعي G.



(الشكل 3-2): مستويات الجلوبولينات المصلية المناعية والعمر. يكون الجلوبولين المناعي G المنقول أمومياً (...) قد اختفى على الأغلب بحلول الشهر السادس. وحالما يبدأ الوليد بتخليق الجلوبولين المناعي G (ـــ) يرتفع المستوى ببطء ولكن يوجد عوز فيزيولوجي للجلوبولين المناعي Gالمصلي بشكل نمطي بين عمر 6-3 أشهر (- - -)

إن قدرة المريض على صنع الأضداد دليل على الاستعداد للعداوى أفضل من مستويات الجلوبولينات المناعية الكلية. يفشل بعض الأفراد في صنع الأضداد النوعية بعد التمنيع برغم مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية السوية ظاهرياً .عرضت اختبارات الأضداد الوظيفية في (الجدول 3-2) قياس الأصناف الفرعية من الجلوبولين المناعي G عديم المعنى ما لم يتم دعمه بواسطة التمنيع الاختباري وتحري استجابة الجلوبولين المناعي G النوعية.

(الجدول 3-2): اختبارات الأضداد الوظيفية

* تحري الأضداد الحادثة بشكل طبيعي (جدري الماء). * الاستجابة للتمنيع السابق أو الاختباري البروتين (ذوفان الكزاز، الحصبة، الخ.....). الكربوهيدرات (عديد السكاريد الجرثومي. مثل: المكورات الرئوية). **ـ تحذيرات:** * يجب عدم إعطاء اللقاحات الحية مطلقاً للأطفال الذين يتوقع لديهم العوز المناعي. * لا يستجيب الأطفال الأسوياء تحت عمر السنتين لمستضدات الكربوهيدرات.

يتم تمييز الخلايا البائية الجائلة بالأضداد وحيدة النسيلة لمستضدات الخلية البائية (انظر الفصل التاسع عشر). تشكل هذه الخلايا في الدم السوي 5-15٪ من التجمع اللمفاوي الكلي. يميز غياب الخلايا البائية الناضجة في فرد معوز الأضداد فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس الرضيعي عن الأسباب الأخرى لعوز الأضداد الأولي حيث توجد الخلايا البائية بأعداد منخفضة أو سوية.

3-2-2 الأسباب الرئيسية لعوز الأضداد الأولي:

(انظر الجدول 3-1 والإطار 3-2).

نقص جاما جلوبولين الدم العابر في سن الرضاع:

ينقل الجلوبولين المناعي G الأمومي بشكل فعال عبر المشيمة إلى الدوران الجنيني بدءاً من الشهر الرابع للحياة الحملية، رغم أن النقل الأعظمي (Maximal) يحدث خلال الشهرين الأخيرين (انظر القسم 18-4-2). يملك الرضيع عند الولادة جلوبولينا مناعياً G مصلياً مساوياً على الأقل لمستواه في الأم (انظر الشكل 3-2):

في البداية تتم معاوضة تقويض الجلوبولين المناعي G الأمومي بشكل جزئي بالجلوبولين المناعي G المخلَّق من قبل الطفل الوليد. تمثل الفترة بين الأشهر 3-6 طوراً من نقص جاما جلوبولين الدم الفيزيولوجية. لا يكون الرضيع السوي مستعداً للعدوى بإفراط بسبب وجود الأضداد الوظيفية برغم مستوى الجلوبولين المناعي G المنخفض وفوق ذلك تكون وظيفة الخلية التائية سليمة.

(الإطار 3-2): أنماط حالات عوز الأضداد الأولية

* العوز المناعي الشائع المتغير
* عوز الأضداد المرتبط بالجنس
* عوز أضداد الجلوبولين المناعي M المفرط (عوز لجين CD40)
* حالات عوز الأصناف الفرعية للجلوبولينات المناعية A و G
* عوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي
* حالات عوز الصنف الفرعي من الجلوبولين المناعي G الانتقائي
* حالات عوز الأضداد النوعية

وعلى كل حال فإن العوز في الجلوبولين المناعي G أكثر وخامة إذا نقص الجلوبولين المناعي G المكتسب من الأم بسبب الخداج (Prematurity) (انظر الحالة 2-18). إن تحسن الرعاية للرضع المولودين بين الأسابيع 26-32 من الحمل تسبب في بقيا عدد أكبر من الرضع المعرضين لاختطار العداوى الجرثومية. على كل حال، فإن نسبة حدوث مثل هذه العداوى منخفضة في المملكة المتحدة حيث لا يستعمل الدعم الباضع بشكل روتيني (مثل: الخطوط بالإكنان للتغذية، المراقبة، إلخ....). قد يستفيد الرضع منخفضي وزن الولادة في البلدان التي تشيع فيها مثل هذه الإجراءات، ويكون حدوث العداوى الجرثومية الوخيمة مرتفعاً من الجلوبولين المناعي

التعويضي إلى حين تمكنهم من تخليق أضدادهم الوقائية (انظر الشكل 3-2).

يحدث نقص جاما جلوبولين الدم العابر أيضاً عندما يكون تخليق الرضيع للجلوبولين المناعي G بطيئاً، فعندما تستمر المستويات المصلية من الأضداد المكتسبة أمومياً بالانخفاض قد يصبح الرضيع مستعداً للعداوى المقيحة الراجعة. قد يستغرق الأمر عدة شهور إلى أن يبدأ تخليق الجلوبولين المناعي G العفوي. من المهم تمييز هذه الحالة عن الأسباب الباثولوجية لنقص جاما جلوبولين الدم لأن التدبير يختلف. في أغلب الحالات يبقى الرضيع بحالة جيدة ولا يحتاج لمعالجة نوعية رغم أن مستويات الجلوبولين المناعي تبقى دون المجال السوي.إذا كانت العداوى وخيمة، فإن المضادات الحيوية الاتقائية يجب أن تقي من المزيد من المراضة، وقد تكون هناك حاجة لهذه المضادات لمدة سنة أو سنتين أو إلى أن يصبح تخليق الجلوبولين المناعي G الداخلي كافياً.

فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس (داء بروتون):

يتجلى فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس (XLA) في الصبيان عادة بعداوى مقيحة راجعة بين أعمار أربعة أشهر وسنتين. إن مقرات العداوى والجراثيم المكتنفة مماثلة للأنماط الأخرى من عوز الأضداد (الشكلان 3-3 و 3-4). بالرغم من أن هؤلاء المرضى مستعدون بشكل خاص للفيروسات المعوية المهددة للحياة.

الخلايا البائية الناضجة الجائلة مفقودة في كل المرضى تقريباً لكن الخلايا التائية تكون سوية أو حتى مزدادة. لا تشاهد الخلايا البلازمية في نقي العظم، العقد اللمفية أو السبيل المعدي المعوي (الشكل 3-5) يعتمد تمايز سلائف الخلايا البائية إلى خلايا بائية على إنزيم التيروزين كيناز (Tyrosine kinase) (يعرف باسم تيروزين كيناز بروتون Btk) الذي يكون معوزاً في مرضى فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس. جين هذا الإنزيم متوضع على الذراع الطويل للكروموسوم الجنسي X وتعبيره مقيد للخلايا البائية الآخذة بالتطور (ليست الخلايا البائية

الناضجة ولا الخلايا التائية) مما يوحي بوجود دور في نضج الخلية البائية.

يعتمد التشخيص على المستويات المصلية المنخفضة جداً لكل الأنماط الإسوية من الجلوبولينات المناعية، غياب اللمفاويات البائية الناضجة الجائلة وطفرة في جين التيروزين كيناز بروتون. يسمح التعرف على الجين بتمييز الإناث الحاملات اللاأعراضيات ومنح المشورة، كما أن التشخيص قبل الولادة محتمل حالياً. يتألف التدبير من تعويض الجلوبولينات المناعية للفرد المصاب.

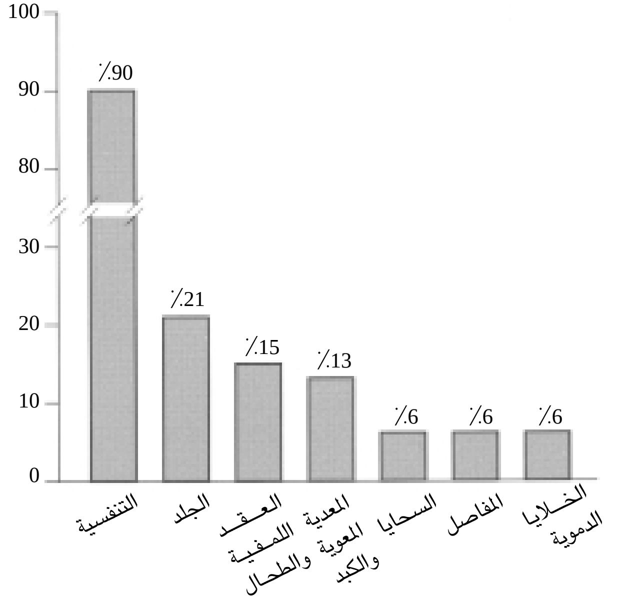
عوز أضداد الجلوبولين المناعي M المفرط:

يملك بعض الصبيان المصابين بعوز الأضداد (مع أو بدون أقرباء ذكور مصابين) مستويات سوية أو مرتفعة من الجلوبولين المناعي M المصلي. قد يملك هؤلاء الصبيان استعداداً إضافياً لعدوى المتكيسة الرئوية الجؤجؤية (المترافقة بشكل سوي مع عيوب الخلية التائية. انظر الشكل 3-3) وهذا يقترح أن العيب غير محصور في الخلايا البائية على عكس فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس. ينجم هذا الداء المرتبط بالجنس عن فشل جزيء اللجين الإضافية CD40 على الخلايا التائية (الشكل 3-5) الذي يتفاعل مع CD40 على الخلايا البائية لكي يحرض التبديل من الجلوبولين المناعي M إلى الجلوبولين المناعي G أو A في الخلايا البائية المثارة بالمستضد.

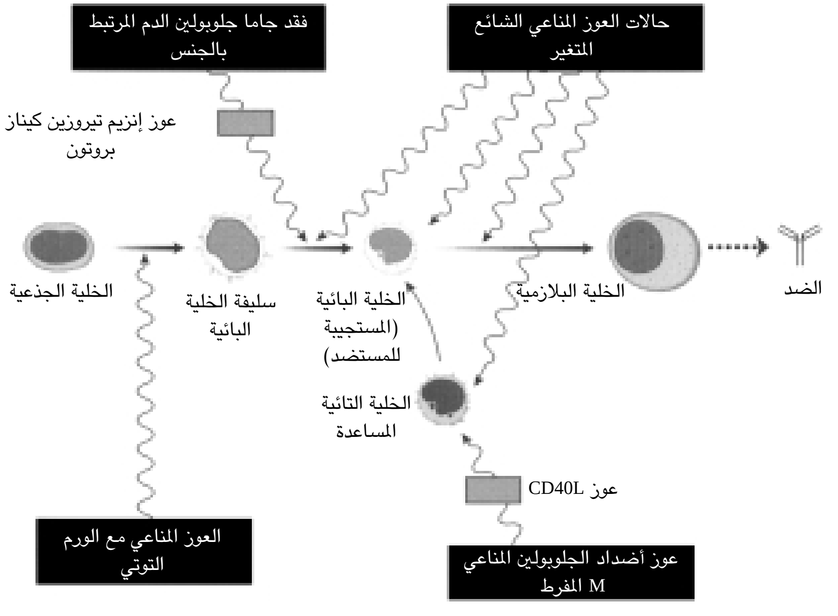
يشمل التدبير تعويض الجلوبولين المناعي والاختبار الجيني بحثاً عن الإناث الحاملات المحتملات. يؤخذ بالاعتبار الآن زرع نقي العظم في الطفولة لأن نسبة كبيرة من المرضى يتطور لديهم الداء الكبدي أو الخباثات اللمفانية في الحياة المتأخرة.

الجملة الدفاعية	المناعة النوعية: أضداد الخلايا البائية	المناعة النوعية: المناعة الخلوية بالخلايا التائية	المناعة غير النوعية: البلعميات	المناعة غير النوعية: المتممة (التقليدي – البديل)
المضاعفات العدوائية عندما تكون معتلة	إنتان السبيل التنفسي إنتان السبيل المعدي المعوي	العداوى الڤيروسية (المجموعية) الالتهاب المعدي المعوي التكاثر اللمفاوي	التهاب العقد اللمفية، عداوى الجلد خراجات الكبد، الرئة الداء المعدي المعوي مشاكل السبيل البولي	العداوى الجرثومية المجموعية الأمراض المناعية الذاتية
المكروبات الشائعة	الجراثيم المقيحة العنقوديات العقديات المستديمة	الكائنات الحية داخل الخلوية الڤيروسات الڤيروس مضخم الخلايا، الڤيروسات الغدانية، ڤيروس الهربس البسيط، الحصبة، المليساء المعدية الجراثيم المقيحة الفطريات المبيضات، الرشاشيات، المتكسية الرئوية الجؤجؤية الأوالي خفية الأبواغ	الجراثيم (ايجابية الكاتالاز) العنقوديات، السراتية الذابلة الكليبسيلة، العصيات القولونية البوركهولدرية (الزائفة) الشـــرهة **(Burkholderia cepacia)** الفطريات المبيضات، الرشاشيات	الجراثيم المقيحة العنقوديات النيسيرية
أقل شيوعاً	الڤيروسات المعوية شلل الأطفال، الإيكو الجراثيم الأخرى السالمونيلة، العطيفة	الجراثيم العطيفة، المتفطرات، الليسترية	الجراثيم السالمونيلة، المتقلبة، النوكاردية	الڤيروسات الڤيروس المضخم للخلايا الهربس البسيط
السرطان	نادر	ازدياد اختطار اللمفومة، ابيضاض الدم، السرطان	لا يوجد ازدياد في الاختطار	لا يوجد ازدياد في الاختطار

(الشكل 3-3): عيوب المناعة المقترحة لدى العداوى بكائنات حية معينة



(الشكل 4-3): أعراض القدوم في المرضى المصابين بحالات عوز الأضداد الأولي



(الشكل 3-5): عرض لخطوات نضج الخلية البائية و المستويات التي قد تحدث فيها العيوب الشائعة في إنتاج الأضداد

(الحالة 3-2) العوز المناعي الشائع المتغير:

تطور لدى امرأة تبلغ من العمر تسعة وعشرين عاماً الهربس النطاقي والتهاب الرئة الفصي (Lobar). خلال السنوات الخمس التالية تم إدخال المريضة إلى المستشفى بسبب التهاب الرئة أربع مرات مع أنه لم يكن هناك تاريخ مرضي لعداوى الصدر الراجعة خلال الطفولة. تطور لديها في عمر ثلاثة وثلاثين عاماً التهاب مفصل غير مؤتكل سلبي المصل. لدى السؤال المباشر ذكرت المريضة تاريخاً للإسهال المتناوب منذ المراهقة المتأخرة لديها. وكان الاضطراب المعوي يستمر لديها من يومين إلى أسبوعين وخلال هذا الوقت كانت تطرح برازاً جزئي التشكل 5-6 مرات يومياً. لم يكن هناك تاريخ عائلي للعداوى الراجعة كما كان لديها ابنين بأعمار عشر وسبع سنوات وكلاهما كان بصحة جيدة. كان الفحص الفيزيائي سوياً رغم أنها كانت نحيلة.

أظهرت الاستقصاءات أن الهيموجلوبين كان 115جرام/ لتر مع تعداد سوي للكريات البيضاء والتفريقي. أظهرت الدراسات المناعية (الجدول 3-2 ج) نقص جاما جلوبولين الدم الملحوظ بدون وجود أضداد نوعية رغم تلقي جرعة معززة من ذوفان الكزاز قبل سنة واحدة. كان لديها أعداد سوية من اللمفاويات التائية والبائية. لم تكشف الأضداد مضادة النوى والعامل الروماتويدي. كشفت استقصاءات أسباب الإسهال الراجع لديها وجود الجياردية اللمبلية (Giardia lamblia) في رشافة الصائم. شخصت حالتها العوز المناعي الشائع المتغير مع حدوث داء الجياردیات المعوي كمضاعفة ثانوية. أعطيت نظاماً علاجياً من المترونيدازول لعلاج احتشار الجياردية وتسريباً وريدياً من الجلوبولين المناعيG السوي البشري كل أسبوعين (400 مجم/ كيلوجرام من وزن الجسم/ شهرياً) من أجل نقص جاما جلوبولين الدم لديها.

(الجدول 3-2 ج): الاستقصاءات المناعية في (الحالة 3-2)

*** الجلوبولينات المناعية المصلية الكمية (جرام / لتر) :**

- الجلوبولين المناعي G 3.15 (7.2-19)
- الجلوبولين المناعي A 0.11 (0.8-5)
- الجلوبولين المناعي A 0.66 (0.5-2)

*** فعالية الأضداد:**

بعد التمنيع

الجلوبولين المناعي G: ذوفان الكزاز سلبي (< 0.85 وحدة دولية/ مل)

ذوفان الخناق سلبي (< 0.2 وحدة دولية/ مل)

عديد السكاريد للمكورات الرئوية سلبي (< 80 وحدة/ مل)

*** التجمعات الفرعية للمفاويات الدم:**

- تعداد اللمفاويات الكلي : 1.6 (1.5-3.5)
- اللمفاويات التائية:
- جزيء التفريق العنقودي CD3 1.31 (0.9-2.8)
- جزيء التفريق العنقودي CD4 0.89 (0.6-1.2)
- جزيء التفريق العنقودي CD8 0.41 (0.4-1)

- اللمفاويات البائية:

- جزيء التفريق العنقودي CD19 0.2 (0.2-0.4)

** المجال السوي للبالغ موضح بين قوسين.*

العوز المناعي الشائع المتغير:

العوز المناعي الشائع المتغير مجموعة متغايرة المنشأ من الاضطرابات التي تتجلى في الطفولة أو في حياة البالغ. لا يتم تشخيص العديد من المرضى إلى أن يصلوا سنوات البلوغ (انظر الحالات 3-2، 14-6، و 16-7) يملك أغلب المصابين بالعوز المناعي الشائع المتغير مستويات شديدة الانخفاض من الجلوبولين المناعي G و A مع جلوبولين مناعي M سوي أو منخفض بدرجة طفيفة فقط وعدداً سوياً من الخلايا البائية. يملك حوالي ثلث المرضى درجة ما من شذوذ المناعة المتواسطة خلوياً. هذا الاختلاف في الوظيفة الخلوية منعكس في اسم هذه الحالة. وبالرغم من أنه غير شائع جداً (الجدول 3-3) فإن العوز المناعي الشائع المتغير هو الأكثر شيوعاً من حالات عوز الأضداد الأولية الأعراضية مشكلاً حوالي 90٪ يتعرض الأشخاص المصابون بشكل وخيم إلى نفس المجال من العداوى مثل المرضى الآخرين المصابين بعوز الأضداد (انظر الشكل 3-4).

حالياً يعيش أغلب المرضى حياة طبيعية على اعتبار أنهم يتلقون علاجاً تعويضيا بالجلوبولينات المناعية. كما أن النساء المصابات تمت ولادتهم لذرية سوية كما في (الحالة 3-2) نوقشت المضاعفات والتدبير لاحقاً في حالات عوز الأضداد الأولية الأخرى.

(الجدول 3-3): انتشار عوز الأضداد الأولي

المقارنة مع الأمراض الأخرى	لكل $(10)^5$ من السكان
التهاب المفاصل الروماتويدي	1000
الداء السكري المعتمد على الإنسولين	200
التصلب المتعدد	60
الذئبة الحمامية المجموعية	50
عوز الأضداد الأولي	4
تصلب الجلد	1

(الحالة 3-3) حالات عوز الأصناف الفرعية للجلوبولينات المناعية A و G:

أُدخل رجل يبلغ من العمر ثمانية وأربعين عاماً المستشفى لاستقصاء نقص الوزن المترافق مع الإسهال المتقطع. كان لديه تاريخ إصابة بالالتهاب الرئوي عندما كان صغيراً وكذلك ثانيةً عندما كان شاباً يعمل في الخارج. في عمر الثلاثة والثلاثين تطور لدى المريض التهاب جيوب مزمن مع صداع ثابت. لدى الفحص كان المريض نحيفاً بدون وجود علامات على الخباثة. لم يكن لدى المريض تعجر (Clubbing) وكان صدره صافياً عند الإصغاء. لم يكن هناك ضخامة في العقد اللمفية ولا في الكبد أو الطحال. لم يكن المريض مصاباً بفقر الدم وكان ألبومين المصل لديه سوياً وكذلك اختبارات وظائف الكبد. عرضت الاختبارات المناعية في (الجدول 3-3 ج) لم يتم كشف سبب مُعدي للإسهال المتقطع، وكانت حقنة الباريوم الشرجية سوية. أظهر الفحص التنظيري للجيوب الفكية العلوية لديه التهاباً جديراً بالاعتبار وتضخم المخاطية.

وُضع تشخيص عوز الأصناف الفرعية للجلوبولينات المناعية A و G مع التهاب الجيوب المزمن. بُدِئ بالجلوبولين المناعي التعويضي بتسريب أسبوعي في البداية ومن ثم كل ثلاثة أسابيع. تحسن التهاب الجيوب لديه تدريجياً ولم يعد الإسهال وبقي خالياً من العدوى لعدة سنوات.

حالات عوز الأضداد الانتقائية:

إن حالات العوز الانتقائية لواحد أو أكثر من الأصناف الفرعية للجلوبولين المناعي G يغفل تشخيصها بسهولة بسبب المساهمة الكبيرة نسبياً للجلوبولين المناعي G1 في النسبة الكلية، مما يمكن من صيانة المستوى السوي للجلوبولين.

(الجدول 3-3 ج): الاستقصاءات المناعية في (الحالة 3-3)

* **الجلوبولينات المناعية المصلية (جرام /لتر) :**
ـ الجلوبولين المناعي G 7.2 (12-6.5) ـ الجلوبولين المناعي A ‎>0.1 (5-0.8) ـ الجلوبولين المناعي M 1.2 (2-0.5) ـ الجلوبولين المناعي G_1 2.7 (7.3-3.6) ـ الجلوبولين المناعي G_2 3.2 (4.5-1.4) ـ الجلوبولين المناعي G_3 0.1 (1.1-0.3) ـ الجلوبولين المناعي G_4 2.2 (1-0.1) * **فعالية الأضداد ـ بعد التمنيع** ـ الجلوبولين المناعي G: ـ ذوفان الكزاز سلبي (<0.85وحدة دولية/ مل) ـ ذوفان الخناق سلبي (< 0.2 وحدة دولية/ مل) ـ عديد السكاريد للمكورات الرئوية غير كاف (< 80 وحدة / مل) * **فعالية الأضداد ـ بعد التعرض:** ـ الجلوبولين المناعي G: ـ الحصبة الألمانية غير قابل للكشف ـ الحصبة غير قابل للكشف ـ الحماق ـ النطاقي غير قابل للكشف * **التجمعات الفرعية للمفاويات الدم ($X (10)^9$/مل)** ـ تعداد اللمفاويات الكامل: 2.8 (3.5-1.5) ـ **اللمفاويات التائية:** ـ جزيء التفريق العنقودي CD3 2.2 (2.8-0.9) ـ جزيء التفريق العنقودي CD4 1.6 (1.2-0.6) ـ جزيء التفريق العنقودي CD8 0.6 (1-0.4) ـ **اللمفاويات البائية** ـ جزيء التفريق العنقودي CD19 0.3 (0.4-0.2)

** المجالات السوية للبالغ موضحة بين قوسين.*

يمكن أن تؤهب حالات عوز الأصناف الفرعية للعداوى في أي مقر. على كل حال فإن فعالية الأضداد الرئيسية تتوضع في صف فرعي معين و على سبيل المثال يسيطر الجلوبولين المناعي G2 على الاستجابة الضدية لدى الأطفال الكبار والبالغين لمستضدات عديدة السكاريد مثل الكائنات الحية المحفظة مثل العقديات الرئوية و المستدمية النزلية. لذلك فإن عوز الجلوبولين المناعي G2 يؤهب الشخص لإنتان السبيل التنفسي المعاود، إنتان الدم بالرئويات أو التهاب السحايا .إن استجابات الأضداد للمستضدات البروتينية مثل الفيروسات و الذوفانات ترتبط بالأصناف الفرعية للجلوبولينات المناعية G1 و G3. في المرضى المصابين بحالات عوز الصنف الفرعي للجلوبولين المناعي G الانتقائي يستطيع الازدياد المعاوض في الأصناف الفرعية الأخرى أن يتسبب في مستويات سوية ظاهرياً من الجلوبولين المناعي G.

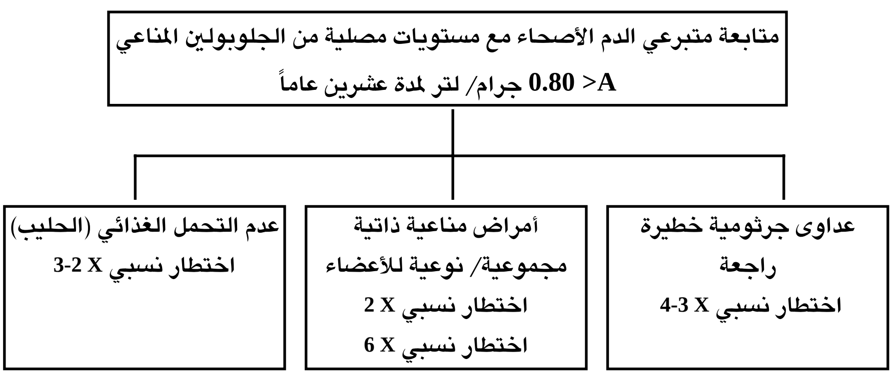
لا يستجيب الأطفال دون عمر السنتين للمستضدات عديدة السكاريد ويملكون مستويات منخفضة جداً من الجلوبولين المناعي G2. تتطور استجابة الضد النوعي للجلوبولين المناعي G2 ببطء، وقد لا تبلغ مستويات البالغ لغاية 4-6 سنوات من العمر. لذلك فإن الأطفال الفتيان معرضين للعداوى بالجراثيم المغطاة بمحافظ من الكربوهيدرات. قد تكون الاستقصاءات مضللة: لا تنفي استجابة الجلوبولين المناعي G1 للتمنيع عوز الجلوبولين المناعي G2. تشاهد حالات عوز الجلوبولينات المناعية G1 و G3 مجتمعاً بشكل شائع ويتسبب في استجابات ضدية ضعيفة للمستضدات البروتينية ويترافق مع العداوى الراجعة. قد تكون هناك حاجة لقياسات الأصناف الفرعية للجلوبولين المناعي G عندما تكشف استجابات دون مثالية للتمنيع الاختباري.

تحدث حالات عوز الصنف الفرعي للجلوبولين المناعي G مرتبطة مع حالات عوز الجلوبولين المناعي A. يميل الناس المصابون باشتراك العيوب لأن يكون لديهم مشاكل رئوية أكثر من المصابين بعوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي لوحده. لوحظ الترابط غير المعتاد بين حالات عوز الصنف الفرعي للجلوبولين المناعي G والاضطرابات التي تبدو غير متعلقة بهذه الحالات مثل الصرع الطفلي المعند والربو الطفلي الوخيم، حيث قد يتحسن المريض بالمعالجة التعويضية بالجلوبولين المناعي ولكن لا يبدو واضحاً لماذا يحدث ذلك.

عوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي:

يعتبر العيب الأولي الأكثر شيوعاً في المناعة النوعية مع نسبة حدوث 1-700 في المملكة المتحدة. يمكن أن يتجلى في أي عمر رغم أن أغلب المرضى يتجلون كبالغين. يتميز بمستويات شديدة الانخفاض (أو غير قابلة للكشف) من الجلوبولين المناعي A المصلي مع تركيزات سوية من الجلوبولين المناعي G والجلوبولين المناعي M.

يكون العديد من الأفراد معوزي الجلوبولين المناعي A (المميز لدى تقصي متبرعي الدم) أصحاء. و مع ذلك فإن عوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي يؤهب الفرد لمختلف الاضطرابات (الشكل 3-6) يصنع حوالي خمس الناس المعوزين للجلوبولين المناعي A أضداداً للجلوبولين المناعي A. وقلة من هؤلاء تتطور لديهم تفاعلات ضائرة بعد نقل الدم أو البلازما. ويجب أن يكون قياس الجلوبولين المناعي A المصلي إجراءاً روتينياً في استقصاءات تفاعلات نقل الدم.



(الشكل 3-6): الارتباط الإكلينيكي لعوز الجلوبولين المناعي A

3-2-3 التشخيص التفريقي:

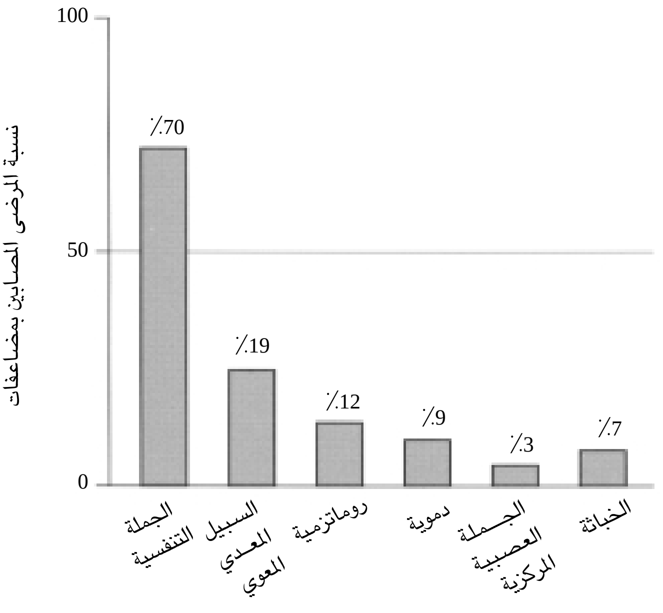
عوز الأضداد الأولي سبب نادر نسبياً للعداوى الراجعة والتشخيص التفريقي واسع. إذا نكست العداوى في مقر منفرد، فإن السبب الموضعي هو الأكثر احتمالاً. وعلى سبيل المثال فإن حالات التهاب السحايا الراجعة تنجم غالباً عن جيب يتصل مع السائل النخاعي (CSF)، بينما قد يكون التهاب الرئة الراجع ناجماً عن التليف الكيسي أو ارتشاف جسم أجنبي.

الأسباب الثانوية لعوز الجلوبولينات المناعية (انظر القسم 3-5) أكثر شيوعاً من العيوب الأولية. ويعرض العديد من الكتب المنهجية قوائم طويلة بالأسباب. وعلى كل حال ومن وجهة النظر العملية فإن هذا لا يعد مأتى مفيداً على وجه الخصوص. رغم أن المتلازمة الكلائية (Nephrotic syndrome) على سبيل المثال شائعة نسبياً في الطفولة (مقارنة مع عوز الأضداد الأولي) وتسبب بشكل مؤكد انخفاضاً في مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية، فإن العداوى الراجعة نادراً ما تكون مشكلة جديرة بالاعتبار لأن إنتاج الأضداد يكون سوياً. يجب التذكر بأن مرضى عوز الأضداد الأولي يمكن أن يتجلى في أي عمر ويجب دائماً البحث عن سبب مستبطن لعوز الأضداد (كما في الحالة 3-3).

4-2-3 مضاعفات عوز الأضداد:

يعاني المصابون بعوز الأضداد من مجال واسع من المضاعفات (الشكل 3-7).

يؤدي الإنتان المزمن للسبيل التنفسي العلوي والسفلي إلى التهاب الأذن الوسطى المزمن، الصمم، التهاب الجيوب، توسع القصبات، التليف الرئوي وفي النهاية القلب الرئوي (Cor pulmonale).



(الشكل 3-7): المضاعفات الرئيسية لعوز الأضداد الأولي. التصنيف حسب اكتناف الأعضاء

يحدث الداء المعدي المعوي البسيط في نسبة تصل لغاية الثلثين من البالغين المصابين بعوز الأضداد وفي حوالي 20٪ منهم يستدعي استقصاءات أخرى. من الشائع حدوث متلازمة شبيهة بفقر الدم الوبيل ولكنها تختلف عن فقر الدم الوبيل التقليدي بغياب الأضداد الذاتية للخلايا الجدارية والعامل الداخلي و يكتنف التهاب المعدة الضموري كل المعدة بدون استبقاء الغار. ينجم الإسهال مع أو بدون سوء الامتصاص في الأعم الأغلب عن الاحتشار بالجياردية اللمبلية، فرط النمو الجرثومي في المعي الدقيق أو ثبات العدوى بخفية الأبواغ (Cryptosporidium)، أو العطيفة (Campylobacter)، أو الڤيروس العجلي (Rotavirus) أو الڤيروسات المعوية (Enteroviruses).

يحدث فرط تنسج النسيج اللمفاني المرتبط بالمعى في بعض المصابين بالعوز المناعي الشائع المتغير. وفرط التنسج اللمفاني العقيدي هذا حميد رغم أن العقيدات الكبيرة قد تسبب أعراضاً انسدادية أحياناً. قد يكون التهاب الطرق الصفراوية المزمن ناجماً عن العدوى الجرثومية الصاعدة للسبل الصفراوية وتتطور بعض الحالات إلى التشمع الكبدي.

الظواهر المناعية الذاتية شائعة، ويتجلى 15٪ من المرضى أو يتطور لديهم فقر دم انحلالي مناعي ذاتي أو قلة صفيحات مناعية. يكون الطحال متضخماً في 30٪ من المرضى مما يسبب تشوشاً تشخيصياً مع اللمفومة (انظر القسم 6-5).

يحدث اعتلال المفاصل كمضاعفة في حوالي 12٪ من حالات عوز الأضداد. يجب نفي التهاب المفصل الإنتاني وخاصة عدوى المفصل بالمفطورة أو اليوريابلازما في كل الحالات. وفي الباقين يتطور لدى بعضهم التهاب مفصل مزمن للمفاصل الكبيرة وفي البعض الآخر التهاب المفصل الوحيد بدون وجود عامل روماتويدي جائل. لا زال من الشائع في المرضى المصابين بعيوب الأضداد أن يشخصوا خطأً بإصابتهم بداء ستيل أو التهاب المفصل الروماتويدي.

العدوى الڤيروسية للجملة العصبية المركزية نادرة لكن المصابين بفقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس أو العوز المناعي الشائع المتغير يكونون مستعدين لعدوى ڤيروس إيكو المزمن. وهذا قد يتسبب في التهاب السحايا والدماغ الثابت وأحياناً مع متلازمة شبيهة بالتهاب الجلد والعضل. غالباً ما يتلو ذلك الوفاة رغم العلاج بالجلوبولينات المناعية.

يملك المرضى المصابون بعوز الأضداد الذي يكتنف المناعة الخِلطية والمتواسطة خلوياً ازدياداً بمقدار 10-200 ضعف في حدوث الداء الخبيث. أغلب الأورام ذات منشأ لمفي شبكي. رغم أن سرطانة المعدة قد تتلو التهاب المعدة الضموري.

5-2-3 تدبير عوز الأضداد:

التشخيص الباكر أساسي بهدف الوقاية من المزيد من العداوى وإنقاص

نسبة المضاعفات. المعالجة التعويضية بالجلوبولين المناعي ضرورية للأطفال والبالغين المصابين بإنتاج الأضداد المعيب. المستحضرات متوفرة للاستعمال الوريدي أو تحت الجلد. يعتمد الخيار على وخامة قلة الجاما جلوبولين في الدم والمضاعفات الموجودة مسبقاً. يحتاج أغلب مرضى قلة جاما جلوبولين الدم إلى 400-600 مليجرام من الجلوبولين المناعي/ كيلوجرام/ شهرياً للوقاية من المزيد من العداوى وإنقاص المضاعفات، وخاصة داء الرئة أو المِعى المزمن. ولذلك وفي العديد من المرضى فإن العلاج الوريدي هو العلاج المختار. يعطى الجلوبولين المناعي وريدياً عادة بفواصل 2-3 أسابيع، ويتم إحكام الجرعة والتوقيت لمنح الفائدة العظمى لكل مريض. تراقب مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية وحالما يتم التوصل إلى حالة ثابتة (بعد حوالي ستة أشهر)، يتم الحفاظ على مستويات الغور (Trough) (قبل التسريب) فوق الحدود السفلى للقيمة السوية. التفاعلات الضائرة غير شائعة مع مستحضرات الجلوبولين المناعي الوريدي فائق التنقية مما يجعله أميناً للتسريب من قبل المريض في المنزل ويضم العلاج بالجلوبولين المناعي التعويضي إلى خط العلاجات المنزلية الأخرى مثل العامل الثامن لعلاج الناعور (Hemophilia).

أُثبت أن إعطاء الجلوبولين المناعي التعويضي بطريق تحت الجلد مفيد في البالغين والأطفال. تُكافِئ الجرعة الشهرية تلك التي تعطى وريدياً. ولذلك يتلقى أغلب المرضى تسريباً أسبوعياً من 10-15 مل من محلول 16٪ في مقرات عدة في نفس الوقت. يتم التحكم بمعدلات التسريب بمسواقة محقنة ويستغرق التسريب في كل موضع حوالي 30 دقيقة. التفاعلات الضائرة غير معتادة على الأكثر مما يمكن من استعمال هذا الطريق بشكل آمن في المنزل. يتم التوصل إلى مستويات مصلية مكافئة لتلك التي في حالة الجلوبولين المناعي الوريدي.

يشتق الجلوبولين المناعي الوريدي من تجميعة بلازما تتألف من 6-30 ألف من وحدات المتبرعين، بهدف إعطاء المجال المحتمل الأوسع للأضداد المحصنة. لذلك فإن الڤيروسات المنقولة تأخذ اهتماماً كبيراً. وجد أن استعمال طريقة الترسيب بالإيثانول البارد وهي الطريقة البدئية المكتنفة في اصطناع كلا المستحضرات الوريدية وتحت الجلد تقتل الڤيروسات القهقرية (Retroviruses) مثل ڤيروس العوز المناعي البشري (HIV)، ومن المحتمل أنها تقتل ڤيروسات عديدة أخرى تنتقل

بطريق الدم أو منتجاته. وعلى كل حال، فقد كان هناك حالات من انتقال التهاب الكبد C (انظر الحالة 16-7) ويجب أن يجري جميع المرضى اختبارات منتظمة لوظائف الكبد. إن تقصي وحدات المتبرعين الأولية لالتهاب الكبد B و C وقياس إنزيمات الكبد قد أنقص من اختطار التهاب الكبد. ضُمنت خطوات التعطيل الفيروسي في عمليات تصنيع جميع المنتجات الجديدة.

تتضمن مقاييس التدبير العام التعرف والتشخيص الباكر للعداوى الجديدة. يمكن أن تعزى المشاكل المترافقة الحدوث بشكل خاطئ إلى مضاعفات قلة جاما جلوبولين الدم. وعلى سبيل المثال، فإن الجسم الأجنبي المستنشق قد يُغفل في الطفل معوز الأضداد لدى وجود أعراض صدرية حديثة. يستجيب المريض معوز الأضداد بشكل سريع مثل الآخرين للمضادات الحيوية الملائمة، ولكن من الأفضل أن تعطى المعالجة لمدة 10-14يوماً على الأقل.

(الحالة 3-4) العوز المناعي المشترك الوخيم
(Severe combined immunodeficiency):

وُلِد داود بتمام الحمل بعد حمل سوي، كان والداه أبناء عم من الدرجة الأولى. لم يعط لقاح BCG عند الولادة. كان بصحة جيدة حتى عمر الشهرين عندما أصبح مصدوراً (Chesty) واحتاج للمضادات الحيوية. تم تأخير التمنيع الروتيني لحين الشفاء لكن تطور لديه فيما بعد إسهال ذو علاقة بالمضادات الحيوية لكنه لم يتوقف بعد إيقاف المضاد. وبعد ثلاثة أشهر حدثت لديه عدوى صدرية أخرى وتناقص وزنه من الشريحة المئوية (Centile) الخامسة والعشرين إلى ما دون الثالثة. أُدخل المستشفى لاستقصاء حالة فشل النمو لديه.

لدى الفحص كان داود طفلاً نحيفاً، ضامراً على الشريحة المئوية (Centile) الخامسة والعشرين نسبة إلى طوله.لم يكن هناك طفح أو ضخامة للعقد اللمفية لكن كبده كان مجسوساً تحت الحافة الضلعية اليمنى مباشرة. كان لديه تسرع قلب بسيط وتسرع تنفس. أظهرت الاستقصاءات (الجدول 3-4 ج) عوزاً ملحوظاً للخلايا التائية مع أعداد سوية للخلايا البائية. برغم عدم إنتاج الجلوبولينات المناعية كان لديه شكل سلبي الخلايا التائية وإيجابي الخلايا البائية (T-B+) من العوز المناعي المشترك الوخيم، وتمت إحالته فوراً إلى وحدة مختصة لزرع نقي العظم.

(الجدول 3-4 ج): الاستقصاءات المناعية في (الحالة 3-4):

تعداد الدم الكامل	النتائج المناعية	تقييم تنبيه اللمفاويات
ـ الهيموجلوبين 108جرام/ لتر	ـ الجلوبولين المناعي G 0.9 جرام/ لتر	
ـ تعداد العدلات 3.5× $(10)^9$ لتر	ـ الجلوبولين المناعي A >0.1 جرام/ لتر	منسب التنبيه CD69+
ـ تعداد اللمفاويات 0.7× $(10)^9$ لتر	ـ الجلوبولين المناعي M 0.1 جرام/ لتر	المريض الشاهد المريض الشاهد
* **نتائج المكروبيولوجيا:**	* **اللمفاويات:**	* فوربول إستر وإينوفور 6 300 >1٪ 49
الدم: سلبي لڤيروس العوز المناعي البشري	CD3+/CD4+ 0.09 X $(10)^9$ لتر	Phorbol ester & ionophore
بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز		* الراصة الدموية النباتية 4 385 >1٪ 29
البول: سلبي للڤيروس المضخم للخلايا	CD3+/CD8+ 0.04 X $(10)^9$ لتر	Phytohemagglutinin
مسحة البلعوم الأنفي: الڤيروس الأنفي	CD19+ 0.23 X $(10)^9$ لتر	* المصل الضدي لـ CD3 3 165 >1٪ 17
البراز: ڤيروس إيكو 22	CD3-/CD16+56+ 0.31 X $(10)^9$ لتر	
البلغم: سلبي للزرع الجـرثومي وتفـاعل	CD4+/CD25+ 0.08 X $(10)^9$ لتر	
سلسلة البوليمراز (PCR) للمتكيسة الرئوية	CD3+/HLA-DR+ 0.11 X $(10)^9$ لتر	

** نسبة الخلايا CD3 التي تعبر CD69 بعد ست ساعات – وسطي الشاهد.*

المجالات السوية لعمر الثلاثة أشهر موضحة بين قوسين.

3-3 حالات العوز المناعي المشترك للخلايا التائية والبائية:

3-3-1 أنماط العيوب:

ترتبط مناعة الخلية التائية المثبطة عادة بشذوذات مختلفة لوظيفة الخلايا البائية، عاكسة بذلك التعاون بين الخلايا التائية والبائية اللازم لتخليق الأضداد لأغلب المستضدات. لذلك فإن أغلب عيوب المناعة النوعية عدا حالات عوز الأضداد هي حالات عوز مناعي مشترك. تقدم حالات العوز الوخيمة هذه عادة خلال الأشهر القليلة الأولى من الحياة (انظر الإطار 3-3).

إن هؤلاء الرضع المصابين بفشل تام لكلا وظيفتي اللمفاويات التائية والبائية لديهم عوز مناعي مشترك وخيم. يميز العديد من المتفاوتات (الجدول 3-4) اعتماداً على وجود أو غياب الخلايا التائية والبائية رغم أن الخلايا قد لا تعمل بشكل سوي.

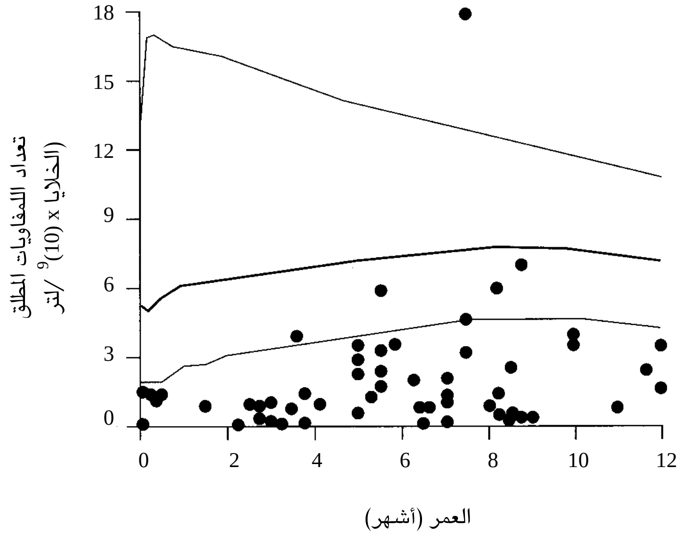
يقدم هؤلاء الرضع دائماً تقريباً في الأسابيع الأولى القليلة من الحياة بالعدوى المزمنة وفشل النمو. يجب توقع الحالة في أي رضيع مريض مصاب بالعدوى مع تعداد منخفض للمفاويات (الإطار 3-3) و (الشكل 3-8) أثبت زرع نقي العظم (انظر القسم 5-8) نجاحاً في إصلاح أنماط عديدة من العيوب المناعية. إن بعض أنماط العوز المناعي المشترك الوخيم ـ على سبيل المثال عوز نازعة الأمين الأدينوزينية هي أنماط نموذجية للعلاج التجريبي مثل العلاج الجيني.

يعكس ضرب (Variety) الأشكال المختلفة من العوز المناعي المشترك الوخيم (الجدول 3-4) تعقيد الاستجابة المناعية. إن التعرف على حالات العوز المناعي المختلفة هذه في المرضى أسهم بالفعل في مزيد من الفهم للفيزيولوجيا المناعية.

تؤثر بعض حالات العوز المناعي المشترك على جمل أخرى بالإضافة إلى الجملة المناعية (الجدول 3-5) تختلف الوخامة وتبعاً لذلك الاعتداد الإكلينيكي للعيب المناعي من مريض إلى آخر. إن متلازمة دي جورج (DiGeorge) هي مثال على ذلك: وهي تتألف من مجموعة من الشذوذات التطورية المسببة لمظاهر إكلينيكية مميزة (الجدول 3-5)، ويعرف حالياً بأنها ناجمة عن عيوب الكروموسوم 22 في q11. تنجم أغلب الوفيات عن الآفات القلبية والعيوب المناعية الخطيرة نادرة في الباقين. على كل حال فمن المهم تحديد الرضع المصابين بعوز الخلية التائية لأن نقل الدم الطازج يمكن أن يتسبب في داء الطعم حيال الثوي الوخيم. إذا تُوقع وجود عيب الخلية التائية يجب تشعيع الدم وكل منتجات الدم قبل نقل الدم وعدم إعطاء اللقاح الحي.

(الإطار 3-3): الأدلة في العوز المناعي المشترك الوخيم

* يقدم في الأسابيع/ الأشهر القليلة الأولى من الحياة
* العداوى غالباً ڤيروسية أو فطرية أكثر من الجرثومية
* الإسهال المزمن شائع ويعنون غالباً بالتهاب المعدة والأمعاء
* العداوى التنفسية والسلاق الفموي شائعان
* يجب استقصاء فشل النمو مع غياب العداوى الواضحة
* توجد قلة اللمفاويات في كل الرضع المصابين تقريباً وغالباً ما يتم تجاهلها (الشكل 3-8)



(الشكل 3-8): تعداد اللمفاويات المطلق في 59 رضيعاً مصابين بالعوز المناعي المشترك الوخيم. يشير الخط الخفيف إلى 95٪ من حدود الموثوقية، و يشير الخط الداكن إلى المتوسط

(الجدول 3-4): العوز المناعي المشترك الوخيم مميز بعدد الخلايا التائية والبائية الموجود

الحالة	العيب الوظيفي	الإمراض	الوراثة	ملاحظات
العوز المناعي المشترك الوخيم T-B+ المرتبط بالجنس	فشل المناعة المتواسطة خلوياً والأضداد خلايا فاتكة طبيعية شاذة	عوز مستقبلة الإنترلوكين (السلسلة جاما)	مرتبط بالجنس	40٪ من الحالات
جسدي متنح	فشل المناعة المتواسطة خلوياً والأضداد خلايا فاتكة طبيعية سوية	عوز السيتوكين كيناز	جسدي متنح	5٪
العوز المناعي المشترك الوخيم T-B- جسدي متنح	فشل المناعة المتواسطة خلوياً والأضداد	لا يوجد تمايز بسبب عيب جينات تفعيل التأشيب RAG1/2 2/1	جسدي متنح	20٪
عوز نازعة أمين الأدينوزين	فشل المناعة المتواسطة خلوياً والأضداد	يؤدي الترميز الجيني البنيوي المعيب لنازعة أمين الأدينوزين إلى تراكم المستقلبات السامة في الأرومات اللمفاوية (التائية والبائية)	جسدي متنح	20٪
خلل التكون الشبكي	فشل المناعة المتواسطة خلوياً والأضداد والبلعميات	لا توجد خلايا جذعية	جسدي متنح	غير متوافق مع الحياة
عوز الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (متلازمة اللمفاوية العارية)	أعداد سوية للخلايا التائية والبائية مع اعتلال المناعة المتواسطة خلوياً والأضداد	فشل تعبير مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي بسبب عيب نسخ الناقل المرتبط مع معالجة المستضد 2TAP-2	جسدي متنح	نادر
عوز الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي	فشل في تقديم المستضد إلى الخلايا التائية CD4+	عيب انتساخ بروتينات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي	جسدي متنح	أقل من 5٪
عوز CD3		الانتساخ المعيب	جسدي متنح	
فشل تفعيل CD3	فشل تفعيل الخلايا التائية CD4+	تنبيغ الإشارة المعيب. مثال: عوز ZAP-70	جسدي متنح	نادر
عوز الإنترلوكين 2		فشل إنتاج السيتوكينات	مجهول	

ـ لم يقصد لهذه القائمة أن تكون شاملة ولكنها تعطي أمثلة على آليات مختلفة يمكن أن يحدث العوز المناعي المشترك الوخيم بواسطتها.

ـ ZAP-70: كيناز التيروزين داخل خلوي.

(الجدول 3-5): بعض حالات العوز المناعي المشترك الأولي مع مظاهر غير مناعية

الحالة	مظاهر إكلينيكية مميزة	العمر النموذجي عند التجلي	العيب الوظيفي	الإمراض	الوراثة
شـــــوه دي جورج	1- قـــصـــور الدريقـــات، اختلاجات، تكزز 2- عيوب قلبية وعائية. 3- سحنات شاذة 4- عداوى راجعة أو وخيمة	الرضاع	اعتلال المناعة المتواسطة خلوياً وإنتاج الأضداد في < 5٪	الضرر داخل الرحم للجيبات البلعومية 3 و 4	غير عائلي
داء المبيضات الجـلـــدي المخـــاطي المزمن	1- عداوى المبيضة البيضاء للأغشية المخاطية /الأظافر/ الجلد. 2- شـواذ صـمـاوية مرتبطة (قصور الدريقات، داء أديســون، الخ) 3- عـــداوى جرثومية راجعة	الطفولة	اعتلال المناعة المتواسطة خلوياً للمبيضة	مجهول	عائلي (بعضه)
عوز فوسفو ريـــــلاز نوكليــوزيد البورين PNP	1- عـداوى راجـعـة، فطرية جرثومية، وڤيروسية 2- اضطرابات عصبية 60٪ 3- أمراض مناعية ذاتية 30٪ 4- فشل النمو	السنة الأولى من الحياة	عـوز الخلية التـائيـة للشديد ± خلل وظيفة الخلية التائية	يسمح عوز إنـزيم PNP بـنـمــــو المسـتـقلبـات السامة	طفـرة جـينة PNP عـلــى الذراع الطويل للكروموسوم 14 جسدي متنح
رنـح تـوسـع الشعيرات	1- رنح مـخـيـخي مع تدهور عصبي متفاقم. 2- توسع شعيرات عيني جلدي 3- عداوى ڤيروسية راجعة 4- خلل تكون الغدد التناسلية 5- شواذ الكروموسومات 6- الداء الخبيث	الطفولة	اعتلال المناعة المتواسطة خلوياً وإنتاج الأضداد	مجهول؟ تصليح الدنا الشاذ المسبب لكســـور كروموسومية مـتـعـددة في مقرات جينات مستقبلة الخلية التائية	جسدي متنح
مـــتـــلازمـــة ويـسـكـوت ألـــدريـــش	1- قلة الصفيحات المسببة للنزف 2- الاكزيمة 3- عداوى جرثومية راجعة 4- الداء الخبيث	الرضاع أو الطفولة الباكرة	اعتلال المناعة المتواسطة خلويا وانتاج الأضداد	عيوب غشائية في الخـــلايا التـــائيـــة والصفيحات	مرتبط بالجنس

2-3-3 تدبير عيوب المناعة الخلوية:

من الضروري التعرف الباكر و التمييز عن ڤيروس العوز المناعي البشري الطفلي. من الواضح أن الوقاية من العيوب أفضل من شفائها والاستشارة الجينية مشروع عملي للحالات التي لها طرز معلوم من الوراثة. وعندما يميز العيب الجزيئي أو الكيميائي الحيوي، فإن التعرف على الحاملين متغايري الزيجوت والتشخيص قبل الولادة يصبح ممكناً أيضاً بواسطة بزل السلى (Amniocentesis).

لا يكتنف تدبير المرضى ذوي العيوب الوخيمة في المناعة المتواسطة خلوياً بما في ذلك العوز المناعي المشترك الوخيم المعالجة الملائمة المضادة للمكروبات فحسب ولكن الإجراءات الوقائية أيضاً. لتجنب الحالات محتملة العدوائية يتم تمريض الرضيع في باحات إيجابية الضغط. وكما في متلازمة دي جورج، يجب تجنب التمنيع باللقاحات الحية ونقل الدم التقليدي في المرضى ذوي عيوب الخلية التائية المثبتة أو المتوقعة: يمكن أن تؤدي اللقاحات الحية للعدوى المنتشرة وقد يتسبب نقل الدم في داء الطعم حيال الثوي (انظر القسم 8-5-3 والحالة 8-4) ما لم يتم تشعيع الدم أولاً.

يوفر تطعيم الخلايا العيوشة (Viable) المؤهلة مناعياً الأمل الوحيد في الاسترداد الدائم للاستجابة المناعية. زرع نقي العظم (انظر الفصل الثامن) هو المعالجة المثالية لكل أشكال العوز المناعي المشترك الوخيم. تم الإيضاح مؤخراً أن التسريب داخل الرحم لنقي العظم أصبح محتملاً. أثبت زرع توتة الجنين أنه غير قابل للتنفيذ. إن تعويض العوامل المفقودة هو مأتى منطقي للإنزيمات والسيتوكينات رغم أن هذا قد يفشل في تحقيق شفاء دائم. على سبيل المثال، فإن تعويض عوز نازعة أمين الأدينوزين ناجح على المدى القصير مع الافتراض باستعمال إنزيم معدل كيميائياً ذو حياة مطولة في الأحياء بالرغم من الحاجة لزرع نقي العظم في النهاية.

أدى وضع الخريطة الجينية للعديد من العيوب المكتنفة في العوز المناعي المشترك الوخيم إلى تنسيل الجينة ذات العلاقة. أدت العدوى العبورية (Transfection) الناجحة لمثل هذه الجينات في ناقلات حميدة للڤيروسات القهقرية للأمل بأن المعالجة الجينية قد تكون عملية خلال سنوات قليلة. على كل حال هناك عدد من الشروط اللازمة قبل أن يصبح نقل الجينات ناجحاً (الجدول 3-6) هناك

حاجة للمزيد من العمل على الخلايا الجذعية متعددة القدرات البشرية قبل التمكن من استعمال المعالجة الجينية بشكل واسع لتصحيح حالات العوز المناعي بما في ذلك عوز نازعة أمين الأدينوزين، وعوز التصاق البيض والداء الورمي الحبيبي المزمن (انظر لاحقاً).

(الجدول 3-6): الشروط اللازمة للعلاج الجيني في البشر

1- غياب المعالجة المتوفرة المقبولة.

2- تحديد العيب الجيني الدقيق في المرضى الذين يحتاجون للمعالجة (أي لا يوجد تنظيم جيني معقد).

3- تنسيل الجينات السوية للمنتج المفقود.

4- تمييز الخلية الهدفية التي سوف تتضاعف وتنضج.

5- نقل الجين السوي بشكل فعال إلى الخلية الهدفية الملائمة.

6- تخليق المنتج الجيني بواسطة تلك الخلية.

7- ضمان أن الجين الناتج بالعدوى العبورية ليس له تأثيرات مؤذية أو مكون كامن للورم.

4-3 العيوب الأولية في المناعة غير النوعية:

تحتاج المناعة الخِلطية النوعية إلى آليات مؤثرة غير نوعية لعمليتها الكفؤة. تكون المكروبات المغطاة (أي المطهوة Opsonized) بأضداد الجلوبولين المناعيG مرتبطة ومهضومة من قبل الخلايا البلعمية. يحتاج حل الجراثيم المعتمد على المتممة سبلاً سوية الوظيفة للمتممة وكذلك الأضداد المثبتة للمتممة. يُوضِح هذا الاعتماد المشترك بشكل جزئي بعض التشابه بين المضاعفات العدوائية التي يتعرض لها المريض المصاب بعيوب الأضداد أو تخليق المتممة وفي هؤلاء المصابين بخلل وظيفة العدلات (انظر الشكل 3-3).

(الحالة 3-5) الداء الورمي الحبيبي المزمن:

تمت ولادة مازن بواسطة العملية القيصرية وكان يزن 3.1 كيلوجرام. وهو الطفل السادس لوالدين أبيضين غير قريبين. في عمر الأربعة أسابيع تطور لديه خراج إبطي شفي بشكل عفوي، تلاه حدوث خراج بالعنقوديات في جدار الصدر مما احتاج إلى البضع الجراحي مع نظام علاجي من الفلوكلوكساسيللين (Flucloxacillin) كان تعداد الكريات البيضاء الكلي لديه 45 x $(10)^9$ لتر و 90٪ منها كان من العدلات. في عمر الثلاثة والسبعة أشهر كان قد أُدخل المستشفى ثانية بسبب خراجات ضخمة بالعنقوديات في الوجه ابتداءً ومن ثم في الإلية اليمنى وعولج كلاهما بالبضع الجراحي والمضادات الحيوية المجموعية لمدة عشرة أيام. في عمر السنتين كان قد أدخل المستشفى خمس مرات بسبب خراجات العنقوديات. كان التاريخ العائلي جديراً بالملاحظة: فقد توفي ثلاثة أخوة أكبر منه بسبب العداوى في أعمار تتراوح بين سبعة أشهر وثلاث سنوات ولكن والديه وأختين له كانوا بصحة جيدة.

بالفحص كان المريض شاحباً ومصاباً بالحمى بشكل ثابت. كان طوله ووزنه دون الشريحة المئوية (Centile) الثالثة. كان لديه ضخامة عقد لمفية ثنائية الجانب في الإبطين والأربين مع ضخامة كبدية طحالية ملحوظة.

أظهرت الاختبارات المختبرية فقر دم بسيط (الهيموجلوبين 104جرام / لتر) مع كثرة الكريات البيض متعددة النوى الملحوظة. لخصت الاستقصاءات المناعية في (الجدول 3-5 ج) كان هناك ازدياد ملحوظ متعدد النسائل لكل صفوف الجلوبولينات المناعية وخاصة الجلوبولين المناعي G و A وتحركت العدلات لديه وقامت ببلعمة العنقوديات الذهبية بشكل سوي وعلى كل حال فقد أبدت اختلالاً للقتل داخل الخلوي للعنقوديات. أظهرت الاختبارات الأخرى على هذا الصبي أن متعددة النوى لديه فشلت في استهلاك الأكسجين أو في إنتاج بيروكسيد الهيدروجين أثناء البلعمة. هذه الموجودات وكذلك الطبيعة المحتملة للارتباط بالجنس مشخصة للداء الورمي الحبيبي المزمن.

الآن و في عمر السبع سنوات لا زال مازن يعاني من الخراجات الدورية برغم العلاج المديد بالكوتريموكسازول (Co-trimoxazole) ولأن أغلب المضادات الحيوية فشلت في اختراق الخلايا بشكل فعال استمرت معالجة العداوى الحادة لمدة ثمانية أسابيع على الأقل. لم يتعرض المريض لعدوى رئيسية تستلزم العلاج بالإنترفيرون جاما ولكنه وضع على عامل مضاد للفطريات اتقاء.

(الجدول 3-5 ج): الاختبارات المناعية* في الحالة 3-5:

*** الجلوبولينات المناعية المصلية الكمية (جرام/ لتر):**

ـ الجلوبولين المناعي G 8.71 (10-5.5)

ـ الجلوبولين المناعي A 4.8 (0.8-0.3)

ـ الجلوبولين المناعي M 2 (1.8-0.4)

*** فعالية الأضداد:**

ـ أضداد الجلوبولين المناعي G:

ـ ذوفان الكزاز بعد التمنيع 89 (<0.1 وحدة دولية/ مل)

ـ ذوفان الخناق بعد التمنيع 3 (<0.6 وحدة دولية / مل)

*** اختبار النتروبلوتترازوليوم **:**

غير منبه 2 (السوي < 10)

منبه 4 (السوي < 30)

*** حركية العدلات*****

في الوسط لوحدها 18 (17 ميكرومتر)

بوجود جاذب كيميائي 129 (148 ميكرومتر)

**المجال السوي حسب العمر (أو القيم للشاهد موفور الصحة المدروس في نفس الوقت) مبينة بين قوسين.*

*** نسبة العدلات تظهر انخفاضاً في النتروبلوتترازوليوم قبل وبعد التنبيه بالذيفان الداخلي (انظر الفصل التاسع عشر).*

**** مسافة الحركة (بالميكرومتر) باختبار (وكذلك الشاهد موفور الصحة) العدلات (انظر الفصل التاسع عشر).*

1-4-3 عيوب وظيفة العدلات:

الدور الرئيسي للعدلات أن تبتلع، وتقتل وتهضم المكروبات الغازية وخاصة الجراثيم والفطريات، والفشل في القيام بهذا الدور يؤدي للعدوى. يمكن أن تكون

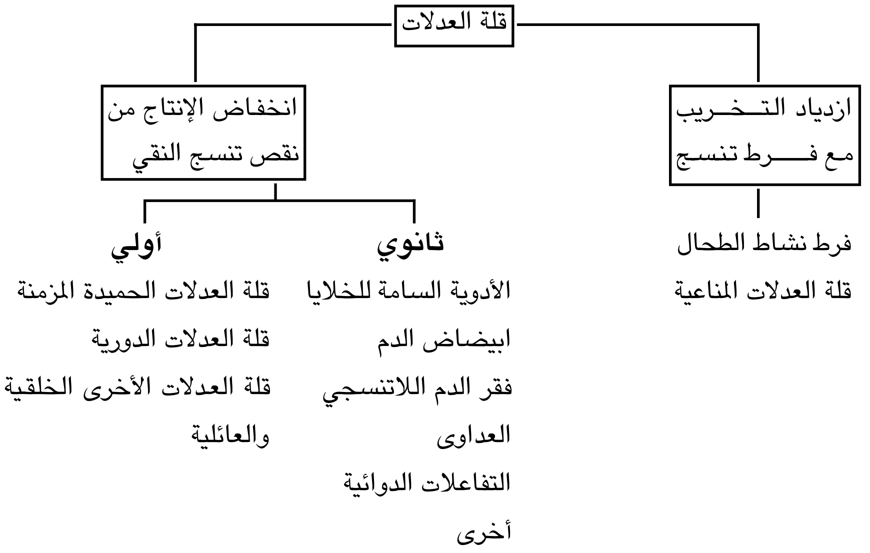
عيوب وظيفة العدلات كمية (قلة العدلات Neutropenia) أو كيفية (خلل وظيفة العدلات). على كل حال ـ وبغض النظر عن السبب الأساسي، فإن المظاهر الإكلينيكية متشابهة وهناك احتمال وجود تعميمات معينة.

يتجاوز عدد العدلات الجائل السوي $1.5 \times (10)^9$ لتر. وبينما تكون الدرجة الخفيفة من قلة العدلات غير أعراضية عادة، فإن الانخفاض المتوسط أو الوخيم في الأعداد يرتبط مع ازدياد مترق في اختطار ووخامة العداوى. من المحتمل أن تكون نوبات العدوى مهددة للحياة عندما يهبط تعداد العدلات دون $1.5 \times (10)^9$ لتر.

قلة العدلات أكثر شيوعاً من خلل وظيفة العدلات والأسباب الثانوية لقلة العدلات أكثر شيوعاً من الأسباب الأولية (الشكل 3-9) قلة العدلات تأثير جانبي متواتر للعلاج الكيميائي للأمراض الخبيثة. قلة العدلات الأولية نادرة، وتتراوح الأشكال الخِلقية في الوخامة وهي مميتة غالباً. يثير العامل المنبه لمستعمرة المحببات البشرية المأشوب (Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). الخلايا الجذعية النقيية بالرغم من أن المضاعفات طويلة الأمد تشمل التهاب الأوعية ويحتمل ابيضاض الدم النقيي.

يمكن تقسيم وظيفة العدلات بشكل ملائم فرعياً إلى مراحل. وقد صنفت العيوب النوعية اعتماداً على المرحلة الوظيفية المتأثرة (انظر الشكل 19-18) تميز العيوب الأولية بشكل متزايد (الجدول 3-7).

يمكن أن توجد حركة العدلات المثبطة بدون عيوب مرافقة في البلعمة أو القتل. إن وظيفة الطهاية الضعيفة بسبب عوز الأضداد الوخيم أو بسبب المستويات المنخفضة لمكون المتممة الثالث لأي سبب يزيد الاستعداد للعدوى، ويشتد ذلك إذا كان للعدلات وظيفة بلعمية ضعيفة سواء بشكل أولي أو ثانوياً لعلة ما.



(الشكل 3-9): بعض أسباب قلة العدلات. الأسباب الثانوية أكثر شيوعاً بكثير من الأسباب الأولية

عندما تفشل آليات القتل داخل الخلوي قد تبقى الجراثيم المبتلعة وتتكاثر في بيئة داخل خلوية خالية من تأثيرات الأضداد وأغلب المضادات الحيوية. المتلازمة المميزة بشكل أفضل هي الداء الورمي الحبيبي المزمن (CGD). وهو مجموعة من الاضطرابات الناجمة عن فشل إنتاج جذور الأكسجين الفاتكة للجراثيم خلال الهبة التنفسية التي ترافق تفعيل البلعميات. النمط التقليدي موروث كاضطراب متنح مرتبط بالجنس ويتجلى بشكل نمطي في الشهرين الأولين من الحياة كما في (الحالة 3-5). رغم أن التشخيص قد لا يوضع حتى بواكير سن البلوغ (انظر الإطار 3-4). تتضمن المضاعفات المعتادة ضخامة العقد اللمفية الناحية، الضخامة الكبدية الطحالية، خراجات الكبد والتهاب العظم والنقي. تبدي الأعضاء المتأثرة خراجات متعددة ناجمة عن العنقوديات الذهبية، العصيات سالبة الجرام أو الفطريات والأورام الحبيبية غير المتجبنة ذات الخلايا العملاقة.

(الجدول 3-7): مظاهر بعض العيوب الأولية لوظيفة العدلات المسببة للعداوى الراجعة

الحالة	المظاهر الإكلينيكية المميزة	العيب الوظيفي	الإمراض	الوراثة
الداء الورمي الحبيبي المزمن	1- الخراجات بالجراثيم إيجابية الكاتالاز 2- شكيل الأورام الحبيبية	? الاستقلاب المؤكسد ? الفعالية الفاتكة للمكروبات	نقص أو فقد السيتوكروم	مرتبط بالجنس أو جسدي متنح
الجلوبولين المناعي E المفرط متلازمة العداوى الراجعة	1- ملامح وجهية خشنة 2- داء المبيضات الجلدي المخاطي 3- ارتفاع الجلوبولين المناعي E المصلي 4- خراجات الرئة و الفتق الرئوي	الانجذاب الكيميائي الشاذ	مجهول	سجلت حالات عائلية وغير عائلية
متلازمة شدياق ـ هيجاشي	1- حبيبات جسيمات حالة عملاقة في الخلايا الإفرازية 2- مهق جلدي عيني جزئي	انجذاب كيميائي شاذ. تأخر الفعالية الفاتكة للمكروبات	فعالية شاذة للأنيبيب (Micro-Tubule)	جسدي متنح
عوز التصاق البيض	1- تأخر فصل الحبل السري 2- العداوى الجلدية والتهاب اللثة 3- الخراجات العميقة، التهاب الصفاق، التهاب العظم والنقي	? البلعمة ? الالتصاق	نقص أو فقد سلسلة بيتا (CD18)، شائع لمستضدات سطح البيض CD11 a,b,c	جسدي متنح

(الإطار 3-4): الأدلة من التـاريـخ المرضي على الداء الورمي الحـبـيـبي المزمن

* العداوى راجعة ومطولة

* المظاهر الإكلينيكية قد تكون أصغرية برغم العدوى الوخيمة

* **تكون العداوى:**

ـ ضعيفة الاستجابة للمضادات الحيوية

ـ بالعنقوديات بشكل شائع

ـ تكتنف الجلد والأغشية المخاطية

ـ من مضاعفاتها ضخامة العقد اللمفية القيحي

اخـتـبـار التـقـصـي الأبسط للداء الورمي الحـبـيـبي المزمن هـو النتـرو بلو تترازوليوم (انظر القسم 19-10) الذي يعتمد على قدرة عديدة النوى على توليد جذور فوق الأكسيد خلال البلعمة. تمكن المقايسات الحساسة من تشخيص حالة الحامل في الداء الورمي الحبيبي المزمن المرتبط بالجنس والتشخيص قبل الولادة على الخلايا المستحصلة باعتيان الدم الجنيني ـ اختبار إرجاع الديهيدرورودامين (القسم 19-10). ينجم الداء الورمي الحبيبي المزمن المرتبط بالجنس عن نقص أو فقد سيتوكروم واحد نوعي مكتنف في الهبة التنفسية. تملك الإناث الحوامل نصف الكمية السوية لهذا السيتوكروم وتملك كرياتهن البيضاء حوالي نصف السعة السوية لتوليد جذور الأكسجين.

تعتمد معالجة الداء الورمي الحبيبي المزمن على العلاج الاتقائي بالمضادات الحيوية (عادة كو ـ تريموكسازول) والعوامل المضادة للفطريات عند الحاجة. أظهرت الدراسة بالسيتوكين: إنترفيرون جاما بعض الانخفاض في عدد العداوى بدون التحسن الظاهر لقدرة القتل لدى العدلات.

(الحالة 3-6) العوز المنفرد لمكونات المتممة:

ظهرت الحالة في رجل من الهنود الغربيين يبلغ من العمر ستة وعشرين عاماً بتاريخ مرضي مدته 24 ساعة من صداع قفوي وقيء. كان مصاباً بالحمى (الحرارة 38.3°م)، بالتخليط، متهيجاً ولديه تيبس رقبة (صلابة نقرة) ملحوظة مع إيجابية علامة كيرنج (Kernig) لم يكن هناك تاريخ آخر لعداوى خطيرة كما كانت عائلته الآنية موفورة الصحة.

أنتج البزل القطني سائلاً نخاعياً عكراً مع تركيز بروتيني 4.5جرام/ لتر (المدى السوي 0.1-0.4)، محتوىً من الجلوكوز أقل من 0.1 ملي مول/ لتر (المجال السوي 2.5-4) وتعداد الكريات البيضاء 8000/ملمتر3 :97 ٪ من العدلات). زُرعت النيسيرية السحائية من السائل النخاعي. عولج المريض بالبنسلين وريدياً والكلورأمفنيكول فموياً وتعافى بسرعة خلال الأسبوعين التاليين.

أجري بحث عن سبب مستبطن لالتهاب السحايا لديه. أظهرت الأشعة السينية للجمجمة والجيوب عدم وجود اتصال شاذ مع السائل النخاعي. بعد ذلك وُضع بعين الاعتبار احتمال وجود سبب مناعي مستبطن وبينت نتائج الاختبارات المناعية في (الجدول 3-6 ج). كان إنتاج الأضداد لمختلف المستضدات الجرثومية والفيروسية سوياً. على كل حال فإن فعالية المتممة الحالة للدم بالسبيل التقليدي الكلي (CH50) (المتممة الحالة للدم الكلية) والسبيل البديل (AP50) كانت غير قابلة للكشف بشكل متوافق في مصله خلال النقاهة، مما يوحي بوجود غياب وظيفي كامل لواحد أو أكثر من مكونات المتممة للسبيل الحال الانتهائي. وفي النهاية ظهر أن لديه عوزاً منفرداً لمكون المتممة السادس مع مستويات سوية لكل المكونات الأخرى. وُجد نصف المستويات السوية من المكون السادس للمتممة في مصول والديه وثلاثة من ذريته الأربعة أما الآخر فقد كان المستوى لديه سوياً.

بعكس عوز الجلوبولين المناعي، فإن التعويض طويلة الأمد لمكونات المتممة الناقصة ليست عملية في الوقت الحاضر لأن نصف العمر لها قصير جداً (أقل من يوم واحد). يمكن التخلص من الحمل الأنفي البلعومي للنيسيرية السحائية لدى المريض ومخالطيه الوثيقين بالمضادات الحيوية، لكن مع اختطار تحريض الذراري المقاومة. يستعمل البنسلين الاتقائي في هؤلاء المرضى ذوي حالات عوز المتممة الأعراضيين.

(الجدول 3-6 ج): الاستقصاءات المناعية في (الحالة 3-6):

*** الجلوبولينات المناعية المصلية من الناحية الكمية:**

ـ الجلوبولين المناعي G 15 (7.2-19)

ـ الجلوبولين المناعي A 3.2 (0.8-5)

ـ الجلوبولين المناعي M 1.2 (0.5-2)

*** فعالية الأضداد:**

ـ عيارات سوية من الأضداد لذوفان الكزاز، الخناق والمكورات الرئوية

ـ أضداد قابلة للكشف للهربس البسيط، الحصبة، النزلة الوافدة A والڤيروسات الغدانية.

*** فعالية المتممة:**

ـ CH 50 صفر (25-35 وحدة/ مل)

ـ AP50 لا توجد فعالية قابلة للكشف.

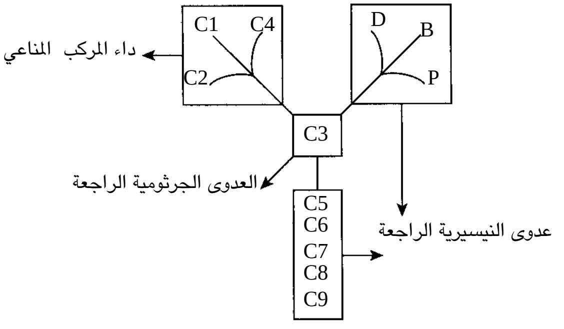
المجالات السوية موضحة بين قوسين.

3-4-2 عوز المتممة:

عادة ما يكون اعتلال فعالية المتممة ثانوياً لأمراض تستهلك المتممة عبر السبيل التقليدي أو البديل. والمثال الشائع هو الذئبة الحمامية المجموعية (انظر القسم 10-7)، حيث يسبب استهلاك مكونات السبيل التقليدي الباكرة للمتممة الأول والرابع والثاني اعتلال مقدرة المتممة على حل المركبات المناعية، تتعلق درجة الاعتلال بفعالية الداء.

ترتبط حالات العوز الموروثة لمكونات المتممة في الإنسان بمتلازمات إكلينيكية متميزة (الشكل 3-10) تجلت حالة العديد من المرضى المصابين بعوز المكون الأول، والرابع والثاني بمتلازمة شبيهة بالذئبة من بيغ الوجنة، الألم المفصلي، التهاب كبيبات الكلى، الحمى أو التهاب الأوعية المزمن و نادراً عداوى مقيحة راجعة. قد تكون الأضداد مضادة النوى وأضداد الدنا مزدوج الطاق (انظر القسم 10-7)

غائبة. من المحتمل أن عوز أي من هذه المكونات الباكرة للسبيل التقليدي ينقص من مقدرة الثوي على التخلص من المركبات المناعية.



(الشكل 3-10): حالات عوز المتممة الموروثة. ترتبط المتلازمات الإكلينيكية النمطية بحالات عوز مجموعات معينة من المكونات

(C1←C9 = عامل المتممة الأول إلى التاسع)

إن المرضى المصابين بعوز المكون الثالث للمتممة الحادث كعيب بدئي أو ثانوي وعلى سبيل المثال تالياً لحالات عوز مثبطات C3b أي العامل I أو العامل H (انظر الفصل الأول) يمتلكون زيادة في الاستعداد للعداوى الجرثومية الراجعة. يتجلى الأشخاص المصابون بشكل نمطي بعداوى مهددة للحياة مثل التهاب الرئة، إنتان الدم والتهاب السحايا مما يوضح الدور الهام للمكون الثالث C3 في الدفاع ضد العداوى (انظر الفصل الأول).

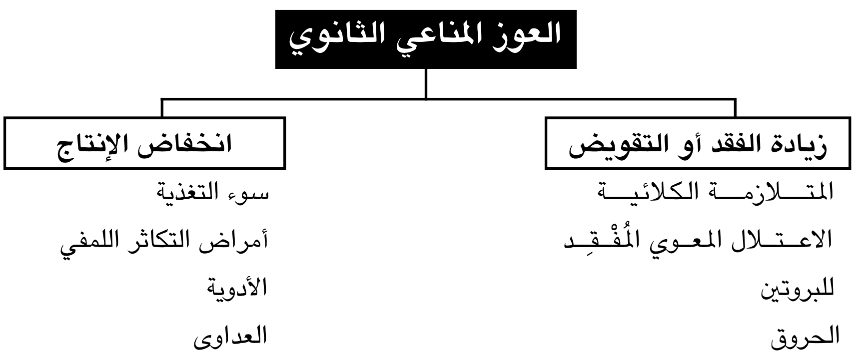
هناك ارتباط صارخ بين حالات عوز مكونات المتممة الخامس C5، السادس C6، السابع C7، الثامن C8 أو البروبردين وعداوى النيسيريات الراجعة. يتجلى أغلب المرضى بعداوى راجعة بالمكورات البنية وخاصة إنتان الدم أو التهاب المفصل أو التهاب السحايا بالمكورات السحائية. وعلى كل حال، فإن العديد من المرضى يتعرضون لنوبة واحدة فقط من التهاب السحايا، أو قد تنقضي عدة سنوات بين الهجمات.

إن عوز مثبط مكون المتممة الأول هو العوز الموروث الأكثر شيوعاً بالنسبة لجملة المتممة ويسبب الوذمة الوعائية العصبية الوراثية (انظر القسم 11-6).

5-3 العوز المناعي الثانوي:

1-5-3 الأسباب الثانوية للعوز المناعي الثانوي:

الأسباب الثانوية للعوز المناعي أكثر شيوعاً بكثير من الأسباب الأولية. و بما أن مستويات المكونات المناعية تمثل نتيجة التوازن بين التخليق مقابل التقويض (أو الفقد) فإن المستويات المنخفضة تعكس إما تثبيط الإنتاج أو تسارع التقويض أو الفقد (الشكل 3-11).



(الشكل 3-11): الأسباب الأكثر شيوعاً للعوز المناعي الثانوي

يحدث فقد البروتين الوخيم بما يكفي لإحداث نقص جاما جلوبولين الدم ونقص بروتين الدم بشكل رئيسي عبر الكليتين (المتلازمة الكلائية) أو عبر المعي (الاعتلال المعوي المفقد للبروتين). لايمثل التشخيص البدئي للمتلازمة الكلائية عادة إلا القليل من الصعوبة. إن الفقد الكلوي للجلوبولينات المناعية انتقائي بشكل جزئي على الأقل بحيث يتم الحفاظ على مستويات الجلوبولين المناعي M برغم الانخفاض في الجلوبولين المناعي G في المصل والألبومين. ونادراً ما تمثل العدوى الراجعة

مشكلة معتدة. يمكن أن يفقد البروتين أيضاً من المعي في مختلف الأمراض الالتهابية الفعالة مثل داء كرون (Crohn's disease)، التهاب القولون القرحي والداء البطني، أما في توسع الأوعية اللمفية المعوي فإن الأوعية اللمفية المتوسعة تسرب اللمفاويات وكذلك البروتينات.

سوء التغذية مثال على اعتلال التخليق. يسبب عوز البروتين تغيرات عميقة في العديد من الأعضاء بما في ذلك الجملة المناعية. يبدي الناس المصابون بسوء التغذية حدوثاً متزايداً للداء العدوائي لكن الارتباط معقد، لأن العداوى منخفضة الدرجة قد تسبب بذاتها سوء التغذية. يرتبط اعتلال إنتاج الأضداد النوعي التالي للتمنيع والعيوب في المناعة المتواسطة خلوياً، وظيفة البلعميات وفعالية المتممة مع التغذية الضعيفة وتنعكس بعد الإضافات البروتينية والكالورية الكافية إلى القوت.

إن المرضى المصابين بالأمراض التكاثرية اللمفية عرضة بشكل شديد للعداوى (انظر الحالة 6-2) يرتبط ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن غير المعالج بشكل شائع مع نقص جاما جلوبولين الدم و عداوى الصدر الراجعة، والتي تميل لأن تصبح أكثر وخامة مع ترقي الداء. قد ترتبط لمفومة لا هودجكينية مع عيوب كلا المناعة الخِلطية والمتواسطة خلوياً. يرتبط داء هودجكن عادة مع اعتلال ملحوظ في المناعة المتواسطة خلوياً وبالمقابل فإن مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية السوية يتم الحفاظ عليها حتى وقت متأخر في سياق المرض.

إن اختطار العدوى في المرضى المصابين بالورم النقيي المتعدد أكبر بـ 5-10 أضعاف من الشاهدين المماثلين من الناحية العمرية. في البداية تعالج كتلة ورم الخلية البلازمية بشكل هجومي بالعلاج الكيميائي (الفقرة 6-6). هناك أصلاً كبت معتبر لإنتاج الأضداد عديدة النسائل (غير بارابروتينية) ويسبب العلاج الكيميائي كبتاً إضافياً للخلايا التائية وخلايا البلعمة. تعكس العداوى الناجمة عوزاً مركباً للخلية البائية والتائية وهكذا قد تكون ڤيروسية، أو فطرية أو جرثومية. ويتناقص حدوث ومجال العداوى أثناء الهدأة (الطور المسطح). تكون العداوى في هذه المرحلة

جرثومية بشكل رئيسي، عاكسة الكبت المناعي الخلطي عديد النسائل السائد المرتبط بورم النقيي نفسه.

يوحي تواتر العداوى الانتهازية في المرضى المصابين بالخباثة المنتشرة بوجود عيب مناعي مستبطن معتد، رغم أنه يصعب أحياناً التمييز بين تأثيرات الداء الكابتة للمناعة وتلك الناجمة عن المعالجة. تؤثر الأدوية الكابتة للمناعة على جوانب عديدة من وظيفة الخلية. غالباً ما تكون فعالية اللمفاويات والمفصصات معتلة، رغم أن نقص جاما جلوبولين الدم الوخيم غير معتاد. يتطور لدى المرضى الذين يتناولون أدوية لمنع رفض زرع الأعضاء عداوى انتهازية غير معتادة أيضاً (انظر القسم 3-5-7). هناك شكل آخر دوائي المنشأ من العوز المناعي الثانوي وهو المرتبط باستئصال الطحال (Splenectomy) انظر أيضاً (الحالة 7-5) في كل عام هناك وفيات من عداوى فجائية ساحقة ناجمة عن التهاب الرئة بالعقديات في المتعرضين لاستئصال الطحال قبل سنوات غالباً. إن الاختطار الكلي للوفاة من العدوى التالية لاستئصال الطحال هو 1-2 ٪ على مدى خمسة عشر عاماً. يجب أن يتلقى كل هؤلاء المرضى تمنيعاً بلقاح جدار خلية المكورات الرئوية (انظر القسم 7-7).

في عدد من العداوى يكبت المكروب بشكل تناقضي بدل أن ينبه الجملة المناعية (انظر القسم 2-3). لوحظ اعتلال وخيم رغم أنه عابر للمناعة المتواسطة خلوياً في العديد من العلل الڤيروسية خاصة الڤيروس المضخم للخلايا، الحصبة، الحصبة الألمانية، كثرة الوحيدات العدوائية والتهاب الكبد الڤيروسي، وفي بعض العداوى الجرثومية مثل التدرن، البروسيلة، الجذام والزهري. وعلى كل حال فإن المثال الأكثر وضوحاً هو العدوى بڤيروس العوز المناعي البشري (HIV).

(الحالة 3-7) متلازمة العوز المناعي المكتسب: ساركومة كابوزي:

ظهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر خمسة وثلاثين عاماً بطفح جلدي لمدة شهرين، وكان قد بدأ بشكل بقعة صغيرة وحيدة على جذعه تلاها ظهور حويصلات من آفات مثيلة في كل مكان. لم تكن الآفات مؤلمة كما كانت غير حاكة. لم يكن هناك أعراض أخرى وخاصة لم يكن هناك سعال، أعراض صدرية، أو حمى، أو نقص وزن أو ضخامة عقد لمفية. كان المريض منجذباً للجنس المماثل (لواطي) ذو شريك جنسي واحد منتظم خلال السنتين السابقتين. كما اشترك في جماع جنسي غير محمي في العطلة. لم يسبق له أن استعمل المخدرات وريدياً.

لم يكن المريض محموماً، كان هناك ضخامة عقد لمفية إبطية وإربية ثنائية الجانب، مع وجود حوالي عشرين عقيدة حمراء أرجوانية على الجذع، الوجه وسقف الحنك وكذلك في حافة الشرج. ظهر على أنفه تبدلاً في اللون وتورماً مماثلاً. كما وجدت نتوءات بيضاء مشابهة للثآليل من الطلوان الشعري على طرفي لسانه.

أظهرت الاستقصاءات سواء الهيموجلوبين، سواء تعداد كريات الدم البيضاء $4.9 \times (10)^9$ لتر وتعداداً مطلقاً سوياً للمفاويات $1.8 \times (10)^9$ لتر. وبعد الاستشارة أُرسل الدم لاختبار أضداد ڤيروس العوز المناعي البشري الذي كان إيجابياً بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA)، وأثبت بتلطيخ وسترن (انظر الفصل التاسع عشر). كان الاختبار الثاني إيجابياً أيضاً. أظهرت الدراسات المناعية (الجدول C 3-7) ارتفاع الجلوبولين المناعي A المصلي وأظهر تحليل التجمعات الفرعية للمفاويات نفاداً مطلقاً للخلايا +CD4.

أظهرت خزعة إحدى الآفات الجلدية لديه المظاهر الهيستولوجية النموذجية لساركومة كابوزي، وهكذا كان التشخيص الإكلينيكي لمتلازمة العوز المناعي المكتسب المسببة عن ڤيروس العوز المناعي البشري 1.

كان قد بُدء بعلاجه عام 1994 بالـ زيدوڤودين (Zidovudine) والكو ـ تريموكسازول اتقائياً، ثم أُضيف دايدانوزين (Didanosine) حالما عرفت نتائج التجارب المقارنة العمياء. شكا المريض بعد أربع سنوات من صداع، قيء، سعال جاف، تعرق وضيق نفس عميق لدى الجهد الطفيف. أظهرت أشعة الصدر السينية ظلالاً ثنائية الجانب في الفصوص السفلية وكان غسيل القصبات إيجابياً للمتكيسة الرئوية الجؤجؤية برغم الاتقاء، حدث تدهور سريع لدى المريض وتوفي بسبب القصور التنفسي.

بالفحص بعد الوفاة، عزل الڤيروس المضخم للخلايا (CMV) والمتفطرة الطيرية الجوانية من الرئتين. والأمر المدهش كان وجود لمفومة موضعة غير متوقعة في الجملة العصبية المركزية.

(الجدول 3-7 ج) الاستقصاءات المناعية في الحالة 3-7:

* **الجلوبولينات المناعية الكمية المصلية (جرام / لتر):***		
ـ الجلوبولين المناعي G	16	(8-18)
ـ الجلوبولين المناعي A	2.9	(0.9-4.5)
ـ الجلوبولين المناعي M	1.65	(0.6-2.8)
* **اللمفاويات الدموية المحيطية ($1.5 \times (10)^9$ لتر)**		
ـ تعداد اللمفاويات الكلي	1.8	(1.5-3.5)
ـ اللمفاويات التائية (CD3)	1.51	(0.9-2.8)
CD4+	0.2	(0.6-1.2)
CD8+	1.26	(0.4-1)
ـ اللمفاويات البائية (CD19)	0.14	(0.2-0.4)

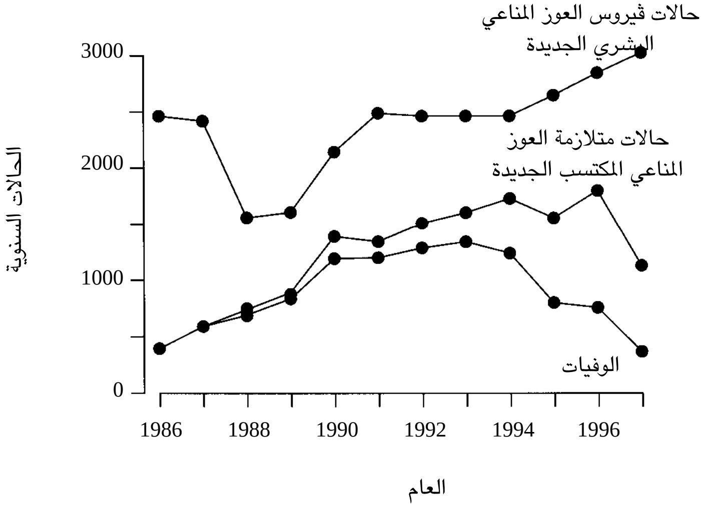
**عرضت المجالات السوية بين قوسين.*

3-5-2 متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز: AIDS):

متلازمة العوز المناعي المكتسب هي المرحلة النهائية لتطور الداء العدوائي الناجم عن ڤيروس العوز المناعي البشري. ومنذ اكتشافه عام 1981، فإن عدد الحالات المصابة في أرجاء العالم قد ارتفع بشكل ضخم رغم إن ذلك لم يحدث بسرعة كما كان متنبأً له أصلاً (الشكل 3-12) يُنتج ڤيروس العوز المناعي البشري طيفاً من الاضطرابات يتراوح من علة عابرة مشابهة للحمى العقيدية الحادة إلى أورام مهددة للحياة وعداوى انتهازية. يسبب ڤيروس العوز المناعي البشري أيضاً خرفاً، اضطرابات مناعية ذاتية وضمور أعضاء معينة (مثل الدماغ).

في أواخر عام 1990، كان هناك أكثر من عشرة آلاف حالة من متلازمة العوز المناعي المكتسب في المملكة المتحدة وأكثر من مليون مريض في أرجاء العالم.

هذا الرقم بالتأكيد تقديري على الأغلب. ولقد اقترح أن ما يقارب من 8-10 مليون شخص قد أصيبوا بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري.يُعتقد أن 70٪ من الانتشار الإجمالي لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري بسبب الانتقال لدى مغايري الجنس (Heterosexuals)، مع إشارات وخيمة إلى عدد الرضع المولودين لأمهات إيجابيات لڤيروس العوز المناعي البشري وهذا الرقم قد وصل إلى 10 مليون رضيع لغاية العام 2000. في أفريقيا وبعكس الولايات المتحدة وأوروبا، فإن منسب الذكر إلى الأنثى الأفريقيين بالنسبة للحالات المصابة حوالي 1:1 مع الانتقال الجنسي لڤيروس العوز المناعي البشري بين الشركاء الذين ليس لديهم عوامل اختطار مميزة أخرى. كان المآل كئيباً قبل العلاج المضاد للڤيروسات، لكن الأنظمة العلاجية الجديدة قد غيرت التوقعات للأشخاص المنعدين بڤيروس العوز المناعي البشري في الغرب ويجب أن يجد السياسيون الآن طرقاً لإيصال هذه العلاجات باهظة الثمن إلى البلدان النامية أيضاً.



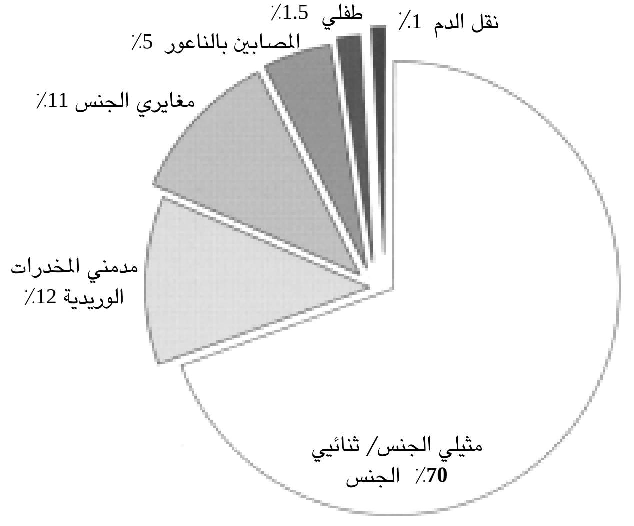
(الشكل 3-12): الحدوث السنوي لحالات ڤيروس العوز المناعي البشري ومتلازمة العوز المناعي المكتسب الجديدة والوفيات من متلازمة العوز المناعي المكتسب في المملكة المتحدة في 1986-1997

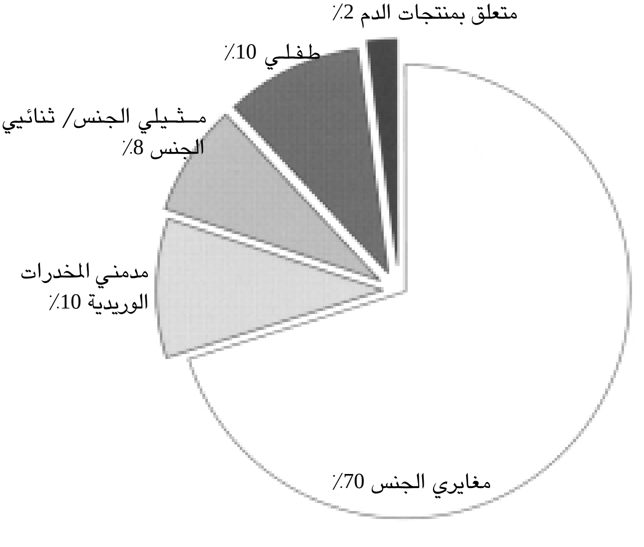
3-5-3 انتقال عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري:

عُزل ڤيروس العوز المناعي البشري من المني، وإفرازات عنق الرحم، واللمفاويات، والبلازما الخالية من الخلايا، والسائل النخاعي(CSF)، والدموع، واللعاب، والبول وحليب الثدي. لا تنقل كل هذه السوائل العدوى لأن تركيز الڤيروسات يختلف بشكل معتبر. أُثبت أن المني، الدم، حليب الثدي و إفرازات العنق مُعدية.

لا يقتصر حدوث الانتقال (الشكل 3-13) على الجماع الجنسي، مغاير الجنس أو مثيله، ولكن أيضاً بواسطة الدم ومنتجات الدم. يمكن أن تؤدي مشاركة الإبر والمحاقن الملوثة من قبل مدمني المخدرات الوريدية أو بالإجراءات العلاجية في باحات العالم التي يعاد استعمال التجهيزات الملوثة فيها إلى حدوث انتقال ڤيروس العوز المناعي البشري. والطرق الأخرى من الانتقال هي عبر تلقي الدم أو منتجات الدم المنعدية، الأعضاء المتبرعة أو المني. وبينما يتوجب عدم حدوث انقلاب جديد لتفاعلية المصل لڤيروس العوز المناعي البشري في المصابين بالناعور أو متلقي نقل الدم في البلدان المتطورة لأن كل الدم يتم تقصيه كما يعامل العامل الثامن حرارياً لإبطال فعالية أي ڤيروس محتمل، فإن التطور إلى متلازمة العوز المناعي المكتسب والوفاة في الأشخاص المنعدين سابقاً لا زال يحدث.

الطريق السائد لعدوى الأطفال هو الانتقال العمودي من الأم إلى الطفل في الرحم أو عند الولادة رغم أن أقل من 20٪ من الأطفال المولودين لأمهات إيجابيات ڤيروس العوز المناعي البشري يصبحون منعدين. وبما أن الأضداد الأمومية لڤيروس العوز المناعي البشري تعبر المشيمة، فإن الاختبار الإيجابي في الرضيع لا يشير للعدوى. ولكي يتم تشخيص ڤيروس العوز المناعي البشري في رضيع مولود لأم مصابة بڤيروس العوز المناعي البشري، فمن الضروري إجراء اختبار تفاعل سلسلة البوليمراز (PCR) لڤيروس العوز المناعي البشري (انظر الفصل التاسع عشر). وفي عائلة غير مشخصة سابقاً، من الضروري إجراء الاختبار على الأم في نفس الوقت.





(الشكل 3-13): مظاهر انتقال ڤيروس العوز المناعي البشري خلال 10سنوات في:
أ ـ المملكة المتحدة. ب ـ في العالم

سجلت حالات انقلاب تفاعلية المصل (Serum reactivity) بين العاملين في قطاع الرعاية الصحية بعد إصابات الوخز بالإبر أو التعرض لرشاش الدم، لكن بدون وجود بينات رغم العديد من الدراسات أن الفيروس ينتقل بواسطة البعوض، بق السرير (Bed bugs) أو أحواض السباحة، أو بمشاركة آنية الطعام والشراب أو المراحيض مع شخص منعدي.

(الحالة 3-8) متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز): ضخامة العقد اللمفية المتعممة الثابتة:

كان لدى رجل يبلغ من العمر تسعة وعشرين عاماً تاريخاً مرضياً من التعب، التعرق الليلي وضخامة العقد اللمفية الإبطية مدته ستة أشهر. أوحت خزعة العقد اللمفية بالإبرة الدقيقة سبباً تفاعلياً أكثر من كونه خباثة. ولدى المتابعة بعد شهرين وجد لديه عقداً مجسوسة غير مئلامة رقبية وإربية، ونقص وزن جدير بالاعتبار (8.5 كيلوجرام). أجريت استقصاءات إضافية لنفي اللمفومة. أظهر التفرس المقطعي المحوسب (CT) للصدر والبطن عدم وجود ضخامات عقد لمفية أو ضخامات عضوية.

عرضت الاستقصاءات المناعية في (الجدول 3-8 ج) كان تعداد الكريات الكامل سوياً وكذلك مستوى البروتين المتفاعل C. وعلى ضوء هذه الموجودات تم سؤال المريض عن نقل الدم المسبق (لا يوجد) وعن الفعالية مرتفعة الاختطار لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري (ثلاثة شركاء مغايري الجنس). تمت الاستشارة والاختبار بحثاً عن أضداد ڤيروس العوز المناعي البشري. كان إيجابياً لأضداد ڤيروس العوز المناعي البشري 1. وُضع تشخيص متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز) على أساس إيجابية اختبار أضداد ڤيروس العوز المناعي البشري ونقص الوزن لأكثر من 10٪ خلال 12شهراً.

أظهر قياس الحِمْل الڤيروسي (46 x (10)^3) نسخة من رنا ڤيروس العوز المناعي البشري/ مل، وكان إيجابياً لعدوى الڤيروس المضخم للخلايا باختبار تفاعل سلسلة البوليمراز. وعلى ضوء انخفاض تعداد CD4، تم البدء بالعلاج الاتقائي بالـ كوتريموكسازول والمعالجة الثلاثية المضادة للڤيروسات: زيدوڤودين (Zidovudine)، دايدانوزين (Didanosine) ورايتوناڤير (Ritonavir). وتمت متابعته بفواصل 2-4 أسابيع ومراقبته بقياس الحِمْل الڤيروسي. تؤكد (الحالة 3-8) نقاطاً مهمة عديدة:

1- لا يتبدى جميع مرضى ڤيروس العوز المناعي البشري بأعراض أو علامات مميزة معزوة للڤيروس.

2- تاريخ الاختطار المرتفع الدقيق مهم ولكنه غير مفيد دائماً.

3- لدى وجود احتمال عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري يجب دائماً إجراء اختبار أضداد ڤيروس العوز المناعي البشري بعد الاستشارة الملائمة.

(الجدول 3-8 ج): الاستقصاءات المناعية في (الحالة 3-8):

* **الجلوبولينات المناعية المصلية (جرام / لتر)*:**
ـ الجلوبولين المناعي G 20 (18-8)
ـ الجلوبولين المناعي A 2.1 (4.5-0.9)
ـ الجلوبولين المناعي M 9 (2.8-0.6)
ـ الرحلان الكهربائي: فرط جاما جلوبولين الدم
ـ الجلوبولين المكروي بيتا 2 3.5 مجم / لتر (أقل من 3.5)
* **التجمعات الفرعية للمفاويات (x (10)9 لتر)**
ـ تعداد اللمفاويات الكامل 2.8 (3.5-1.5)
ـ اللمفاويات التائية:
CD3+ 2.35 (2.8-0.9)
CD4+ 0.23 (1.2-0.6)
CD8+ 2.04 (1-04)
ـ اللمفاويات البائية:
CD19+ 0.36 (0.4-0.2)
** المجالات السوية للبالغين معروضة بين قوسين*

4-3 الطيف الإكلينيكي لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري:

ينتج ڤيروس العوز المناعي البشري طيفاً من الاضطرابات (الشكل 3-14). تحدث علة عابرة مشابهة للحمى العقيدية الحادة في 10-20٪ من المرضى خلال

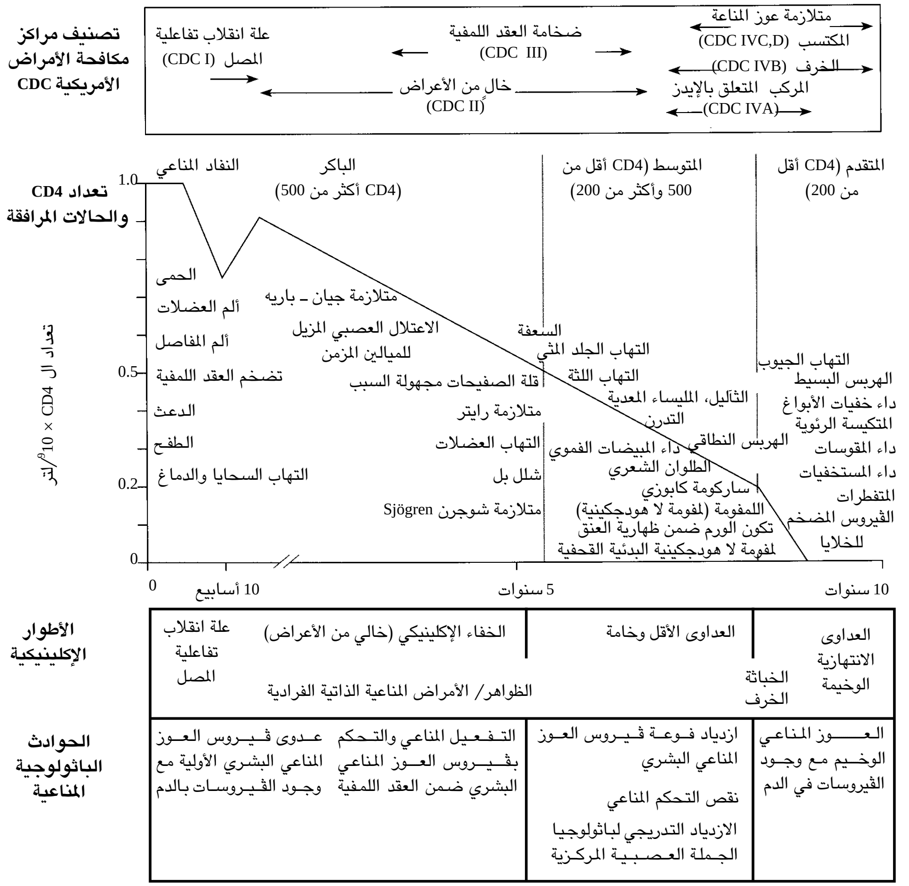
بضعة أسابيع سابقة لانقلاب تفاعلية المصل. يظهر فحص الدم المحيطي لمفاويات لا نموذجية وعدداً مزداداً من الخلايا التائية +CD8.

يبقى أغلب الأفراد إيجابيي المصل بعد ذلك خالين من الأعراض لمدة تصل إلى عشرة سنوات، ويعتمد تطور متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز) على مساهمة عوامل مشاركة عديدة مثل الأساس الجيني، التنبيه المتكرر بالمستضدات الأجنبية أو الحمل. يتطور لدى بعض الأفراد ضخامة عقد لمفية متعممة ثابتة لا أعراضية بينما يعاني آخرون من أمراض مناعية ذاتية (الشكل 3-14). العامل المنذر الأكثر أهمية للتطور إلى متلازمة عوز المناعة المكتسب هو تركيز رنا ڤيروس العوز المناعي البشري في الدم (الحِمْل الڤيروسي) عند التشخيص. المظاهر الإكلينيكية الرئيسية لمتلازمة عوز المناعة المكتسب هي الأورام والعداوى الانتهازية. الورم الأكثر شيوعاً هو ساركومة كابوزي (Kaposi’s sarcoma)، لكن اللمفومة اللا هودجكينية (عادة منتشر، غير متمايز، من نمط الخلايا البائية الظاهري وغالباً ضمن الجملة العصبية المركزية)، والسرطانة الحرشفية للفم والمستقيم الشرجي متواترة أيضاً. تصيب العداوى الانتهازية العديدة لمتلازمة عوز المناعة المكتسب كل أجهزة الجسم حقيقة. وعلى كل حال، فإن الأعضاء الأكثر شيوعاً من حيث الاكتناف هي: الرئة، المعي (انظر الحالة 14-1) والجملة العصبية المركزية (الشكل 3-14).

ڤيروس العوز المناعي البشري موجه للعصب (Neurotropic) وكذلك أليف النسيج اللمفاني (Lymphotropic). سُجِل حدوث التهاب السحايا الطاهر الحاد، اعتلال الدماغ، الاعتلال النقوي والاعتلال العصبي حوالي وقت انقلاب تفاعلية المصل، بينما قد يحدث التهاب السحايا المزمن، اللمفومة، اعتلال الدماغ والخرف لاحقاً. يعاني عدد يصل إلى 70٪ من مرضى متلازمة العوز المناعي المكتسب من خرف متعلق بڤيروس العوز المناعي البشري والذي يحتمل أن يكون تأثيراً مباشراً لڤيروس العوز المناعي البشري (HIV).

يتجلى العديد من المرضى في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا بالتهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية وعداوى انتهازية أخرى أو ساركومة كابوزي. أما التجلي في المرضى الأفريقيين فيختلف؛ ففيهم تتميز متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز) بشكل أولي بمتلازمة الإسهال ــ الضمور (Diarrhea- wasting) (داء

سليم (Slim’s disease)، ساركومة كابوزي وعداوى انتهازية مثل التدرن، داء المستخفيات (Cryptococcosis) وداء خفيات الأبواغ (Cryptosporidiosis).



(الشكل 3-14): الترتيب الزمني لأحداث الداء المثار بفيروس العوز المناعي البشري حسب الحدوث وارتباطها بالزمن منذ العدوى، نفاد الخلايا التائية +CD4، الباثولوجيا المناعية وتصنيف مراكز مكافحة الأمراض (CDC)

يتجلى الرضع المصابون بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري (9-20٪ من أولئك المولودين لأمهات منعديات) في عمر وسطي حوالي ستة أشهر، بينما تتجلى الحالات المترافقة بنقل دم لحديث الولادة حوالي الشهر 12-15 من العمر. يفشل نمو هؤلاء الأطفال ويمتلك كلهم تقريباً داء المبيضات الفموي وعداوى جرثومية راجعة. التهاب الرئة الخلالي المزمن مميز. في المرحلة المتأخرة قد تحدث عداوى انتهازية نموذجية، لكن ساركومة كابوزي والأورام الأخرى نادرة.

حالما تتطور متلازمة العوز المناعي المكتسب، فإن المآل كئيب إذا لم يعالج.لكن يختلف متوسط البقيا حسب الحمل القيروسي عند التجلي. قبل المعالجة المضادة للڤيروسات، كانت البقيا حوالي 9-12 شهراً للمرضى المصابين بالتهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية، و 9-12 شهراً للمصابين بعداوى انتهازية أخرى، و 20-30 شهر للمصابين بساركومة كابوزي. سوف تعتمد فترة البقيا للمرضى المعالجين بعلاجات حديثة على وجود معالجة سابقة (بسبب المقاومة الڤيروسية للدواء)، حجم الحِمْل الڤيروسي (من المحتمل أن يعزى إلى مراحل الداء) ـ (انظر الشكل 3-14)، المجموعة الإثنية للمريض والفوعة (Virulence) ومعدل الطفرة الجينية للڤيروس بالطبع.

3-5-5 الإمراض المناعي لمتلازمة العوز المناعي المكتسب:

متلازمة العوز المناعي المكتسب هو شكل الجائحة للعوز المناعي مسبب عن الڤيروسات القهقرية من النمط 1 و 2 لڤيروس العوز المناعي البشري. والڤيروسات القهقرية (Retroviruses) هي ڤيروسات رناوية تمتلك إنزيماً فريداً ـ المنتسخة العكسية (Reverse transcriptase)، لتخليق الدنا مزدوج الطاق (Double-stranded)النوعي للڤيروس من جينوم (Genome) الرنا الڤيروسي (الشكل 3-15). يندمج الدنا الجديد في جينوم الخلية المنعدية وقد يبقى خافياً في هذه الخلايا. وحالما يعاد تفعيله يستعمل الدنا كمرصاف (Template) للرنا اللازم لإنتاج الڤيروس. يحدث تحرر الڤيروس عند سطح الخلية بواسطة التبرعم. يتشكل غلاف الڤيروس من غشاء خلية الثوي المعدل بإدخال بروتينات الڤيروس السكرية.

يدخل ڤيروس العوز المناعي البشري الخلايا المستعدة إما بارتباط البروتينات

السكرية لغلاف الڤيروس (gp 120) إلى مستقبلات نوعية على سطح الخلية وبشكل رئيسي جزيء CD4 نفسه ولكن أيضاً عبر مستقبلة بيتا ـ كيموكين (CCR5)، أو بالاندماج بين الغلاف الشحمي الڤيروسي وغشاء الخلية الهدفية. إن أي خلية تحمل مستضد جزيء التفريق العنقودي CD4 قادرة على الانعداء بڤيروس العوز المناعي البشري. وبشكل نموذجي، تكون من اللمفاويات التائية المساعدة، ولكن بعض الخلايا البائية، البلاعم والخلايا الدبقية (Glial Cells) للجملة العصبية المركزية تعبّر الـ CD4أيضاً وحتى ولو بكميات قليلة.

يتميز الداء المرتبط بڤيروس العوز المناعي البشري بعيب رئيسي في المناعة يتلو التخلص من خلايا الـ CD4. عندما تنبه اللمفاويات التائية المساعدة السوية من قبل مستضد ما، فإنها تستجيب بإطلاق اللمفوكينات، بما في ذلك الإنترلوكين 2، والإنترفيرونات و عوامل النمو للخلية البائية (انظر الفصل الأول): وهذا ينظم النمو، النضج وتفعيل الخلايا التائية السامة للخلايا (المضادة للڤيروسات)، البلاعم (المضاد للجراثيم داخل الخلوية، الأوالي والفطريات) والخلايا الفاتكة الطبيعية (المكتنفة في ترصد الورم).

لذلك فإن التأثيرات الأكثر وضوحاً لڤيروس العوز المناعي البشري تكون على الاستجابات المتواسطة باللمفاويات التائية. بما أن ڤيروس العوز المناعي البشري يتنسخ بمعدل $(10)^9$ - $(10)^{10}$ ڤيريون (Virion) جديد يومياً مسبباً ما يقارب $(10)^8$ طافرة جديدة يومياً، فإن على الاستجابة المناعية مهمة ضخمة للحد من ڤيروس العوز المناعي البشري. إضافة إلى أن لڤيروس العوز المناعي البشري حاتمات (Epitopes) غير مستقرة داخلية للأضداد لكي ترتبط بها، مما يجعل إنتاج الأضداد المستعدِلّة وظيفياً من قبل الخلايا البائية شديد الصعوبة. ينطبق نفس الشيء على الخلايا التائية السامة للخلايا رغم أن هذه أقل استعداداً لأنها واعتماداً على نمط الهلا (HLA) (مستضد الكريات البيض البشرية) فإنها ترتبط إلى حاتمات أكثر استقراراً.

إن الصفة الدامغة لتطور الداء بالإضافة إلى تطور أعراض جديدة هي الانخفاض الشديد في العدد المطلق للخلايا التائية +CD4. وكما بالنسبة للعداوى الڤيروسية الأخرى، فقد يكون هناك ارتفاع في عدد الخلايا +CD8 المثبطة/

السامة للخلايا خلال أسابيع قليلة من العدوى ولكن لاحقاً فإن الأفراد إيجابيي المصل اللاأعراضيين قد يملكون أعداداً سوية من المجموعات الفرعية للمفاويات الجائلة إلى حين بدء ترقي المرض. تُظهر خزعات العقد اللمفية جريبات متضخمة عديدة مرتشحة غالباً بلمفاويات CD8 مع نفاد الخلايا CD4 وتخريب البنية الشبكية السوية.

تحرض عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري الأولية في البالغين الأضداد ضد غلاف الڤيروس وبروتينات اللب، وهي البيّنة الرئيسية لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري. توجه هذه الأضداد بشكل نموذجي تجاه بروتينات الغلاف السكرية (gp 120,gp41) وهي قابلة للكشف خلال أغلب فترة حياة الثوي المنعدي. وكما في العداوى الڤيروسية الأخرى فإن الأضداد ضد ڤيروس العوز المناعي البشري توفر بيّنة غير مباشرة على العدوى السابقة. وعلى كل حال، فإن غياب الأضداد لا ينفي وجود الڤيروس الذي يمكن كشفه بتضخيم تفاعل سلسلة البوليمراز (انظر الفصل التاسع عشر).

لاحقاً يتسبب تفعيل الخلية البائية عديدة النسائل في ارتفاع تراكيز الجلوبولينات المناعية المصلية في 80-90٪ من المرضى المصابين بمتلازمة العوز المناعي المكتسب.تكون الاستجابات للمستضدات الجديدة معتلة كنتيجة لخلل وظيفة الخلايا المقدمة للمستضد (وهي +CD4). وحتى في المرضى المصابين بعداو انتهازية واسعة الانتشار فقد لا تكون هناك استجابة ضدية قابلة للكشف. وبشكل تالٍ، فإن التشخيص السيرولوجي التقليدي للعداوى لا يعول عليه في المصابين بمتلازمة العوز المناعي المكتسب، وتفاعل سلسلة البوليمراز أساسي. أما في الرضع فإن فشل تقديم المستضد والعيب المناعي الخلطي التالي يسبب عداوى جرثومية معاودة.

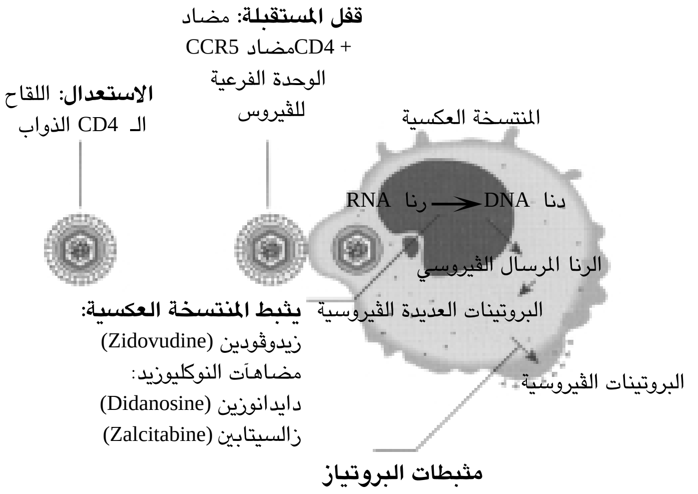
وكما في الڤيروسات الأخرى التي تصيب الجملة المناعية، فإن المناعة الذاتية والخباثات (كلا اللمفانية وغير اللمفانية) تعكس فقد التنظيم المناعي بسبب ڤيروس العوز المناعي البشري. وعلى كل حال، فإن استجابة اللمفاويات +CD8 باكراً في العدوى، الإدراك حديثاً أن العديد من المرضى يبقون لا أعراضيين لأكثر من عشرة سنوات والموجودات بأن بعض الأفراد قد ترسخت لديهم استجابة سامة للخلايا

بالخلية التائية بدون انقلاب تفاعلية المصل (مما يشير إلى احتمال تصفية الڤيروس) قد شجع الأبحاث نحو العلاج باللقاح وحتى بالاتقاء.

3-5-6 الخيارات العلاجية في متلازمة العوز المناعي المكتسب:

قادت معرفة الطريقة التي ينال بواسطتها ڤيروس العوز المناعي البشري مدخلاً إلى الخلايا +CD4 وطريقة التضاعف لديه إلى اكتشاف علاجات محتملة (الشكل 3-15). يمكن أن يُحصر ارتباط الڤيروس إلى المستقبلات على سطح الخلية بواسطة أضداد غلاف الڤيروس أو المستقبلات. ولكي تكون الأضداد ضد الڤيروس محصنة يجب أن تكون مستعدلة. وبالرغم من ذلك، فإن الوقاية من الانتشار من خلية إلى أخرى بتشكيل المخلى (Syncitium) قد يكون شديد الصعوبة.

لا تبدو اللقاحات التقليدية التي تستعمل الكائنات الحية المقتولة أو المضعفة (انظر القسم 7-7)، ذات قيمة في التحصين من متلازمة العوز المناعي المكتسب. إن الطبيعة الهشة لغلاف ڤيروس العوز المناعي البشري تجعله مُمَنِعاً ضعيفاً كما أن معدل الطفرة المرتفع يسبب صعوبات في انتقاء حاتمة مستقرة مشتركة لكي تحرض استجابة مناعية ذات فائدة. إن الاهتمام بالسلامة أعظم وذلك يستدعي استبعاد استعمال اللقاح بالڤيروس الحي لأن الطفرة الحادثة لڤيروس العوز المناعي البشري المضعف قد تعيده إلى حالة الفوعة السابقة وذلك يشكل كارثة. أدى استعمال تقنية الدنا المأشوب (Recombinant DNA) لتوليد عدد من الأساليب المستحدثة لتطوير اللقاح (نوقشت في الفصل السابع)، وكلها يتم استكشافها بشكل فعال في البحث عن لقاح مرشح ضد متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز).



(الشكل 3-15): العلاجات المحتملة لداء ڤيروس العوز المناعي البشري

يتم التوصل إلى تثبيط التنسخ الڤيروسي بتثبيط فعالية المنتسخة العكسية (Reverse transcriptase)، لأن هذا الأخير إنزيم فريد خاص بالڤيروسات القهقرية بدون نظير خاص بالثدييات. الزيدوڤودين (Zidovudine) مضاهئ للثيميدين (Thymidine) الذي ينتج دنا سليف ڤيروسي غير فعال. تحسن البقيا بشكل جدير بالاعتبار لدى المرضى الذين تلقوا الزيدوڤودين مقارنة مع المرضى المقابلين الذين تلقوا العلاج الغفل في التجارب المعماة. وعلى كل حال فإن ذلك لا يعد شفاءً وما يحد من فائدته على المدى الطويل السمية المعتبرة لنقي العظم المقرونة مع المقاومة الڤيروسية. طُوِرت عوامل أخرى (انظر الشكل 3-15) فقد مكن استعمال مضاهئات للنوكليوزيد أقلَ سمية من استعمال جرعات أقل من الزيدوڤودين في أنظمة علاجية مشتركة: وهذه الأخيرة أبطأت ترقي المرض بشكل معتبر في المرضى المصابين بداء أقل تطوراً. التقدم الرئيسي في قدوم مثبطات البروتياز الذي مكن من الوقاية من تجمع ڤيروسات جديدة معدية. ولا زالت البينات الداعمة لفائدتها العلاجية قيد التجميع بالتجارب المقارنة ولكنها مشجعة بأن الفعالية قابلة للإيضاح وحتى في الحالات المتقدمة.

بذلت محاولات لإعادة بناء الجملة المناعية باستعمال الإنترلوكين 2، الإنترفيرونات أو زرع نقي العظم لكن بدون نجاح ملحوظ حتى الآن. وفي المستقبل قد يكون للاستنشاء (Reconstitution) المناعي دوراً يلعبه على افتراض مشاركته بالعلاج المضاد للڤيروسات والبدء به بينما يكون بعض الاحتياطي المناعي لا زال موجوداً.

إن المراقبة للأهداف العلاجية تكتنف بشكل روتيني قياس الحِمْل الڤيروسي أحياناً وبشكل أكثر تواتراً قياس العدد المطلق للخلايا التائية +CD4 مع مستويات الجلوبولين المكروي بيتا 2 في المصل.يتم البدء بالاتقاء ضد عدوى المتكيسة عندما يهبط تعداد CD4 الجائلة لأقل من $2.0 \times (10)^9$/ لتر. أنقصت المضادات الحيوية الاتقائية والعوامل المضادة للڤيروسات اختطار العداوى الانتهازية بالرغم من أنه يتم تأخيرها وليس الوقاية منها.

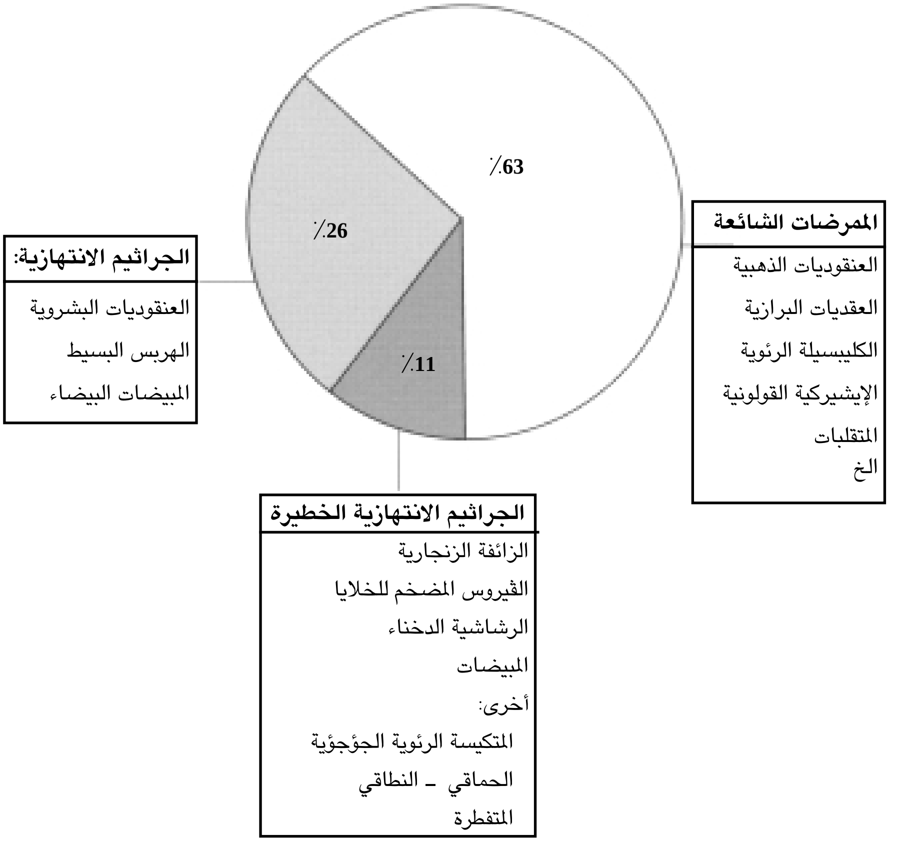
(الحالة 3-9) التهاب السحايا بالليسترية المستوحدة:

تبدت الحالة لدى امرأة تبلغ من العمر أربعة وعشرين عاماً بتاريخ مرضي مدته ثلاثة أسابيع من التعب، الطفح الوجهي والتورم المترقي في الكاحلين لديها. لم يكن هناك تاريخ طبي أو عائلي سابق ملحوظ. لدى الفحص كانت المريضة شاحبة ومحمومة (الحرارة 38.2°م) مع وجود طفح بشكل الفراشة على وجهها. كان هناك وذمة عيانية عند العجز، وكان ضغط الدم لديها 180/100 أظهر فحص البول الروتيني بيلة دموية (+2) وبيلة بروتينية (+3). كان التشخيص الإكلينيكي المتلازمة الكلائية ومن المحتمل أن ذلك ناجم عن الذئبة الحمامية المجموعية. وقد دعم هذا التشخيص بالنتائج المختبرية: فقد كان الهيموجلوبين 91 جرام/ لتر مع تعداد الكريات البيضاء $3.2 \times (10)^9$ / لتر وسرعة تثفل الكريات الحمراء ESR 110 ملم/ساعة. كان البروتين التفاعليC سوياً. كانت الأضداد المضادة للنوى إيجابية بشدة (العيار > 10000/1) وكان لديها أضداداً مصلية للدنا مزدوج الطاق (Double stranded) (98٪ رابط. السوي أقل من 25٪). كان هناك استهلاكاً ملحوظاً للمتممة. كان المكون الثالث C3 للمتممة 0.36 جرام /لتر (المجال السوي 0.8-1.4) وكان المكون الرابع C4 0.08 جرام/لتر (المدى السوي 0.2-0.4) كان ألبومين المصل27 جرام/لتر مع بيلة بروتينية 7.5 جرام/ يومياً.

عولجت الذئبة الكلوية لديها (انظر القسم 9-6 بشكل هجومي بجرعة مرتفعة من الميثيل بريدنيزولون، أزاثيوبرين وتبديل البلازما ثلاث مرات أسبوعياً، وعلى كل حال وبعد أربعة أسابيع أصبحت بشكل مفاجئ متهيجة بشكل غير معتاد ومصابة بالتوهان مع تيبس بسيط في الرقبة. أظهر السائل النخاعي ارتفاعاً في تركيز البروتين بمقدار 0.85جرام/ لتر (المدى السوي 0.1-0.4) مع $(10)^4$ من عديدة النوى/ مم 3. أظهرت زراعة الدم والسائل النخاعي نمو الليسترية المستوحدة. عولج التهاب السحايا وعادت حالتها العقلية بسرعة إلى السوي.

7-5-3 العداوى في الثوي مكبوت المناعة:

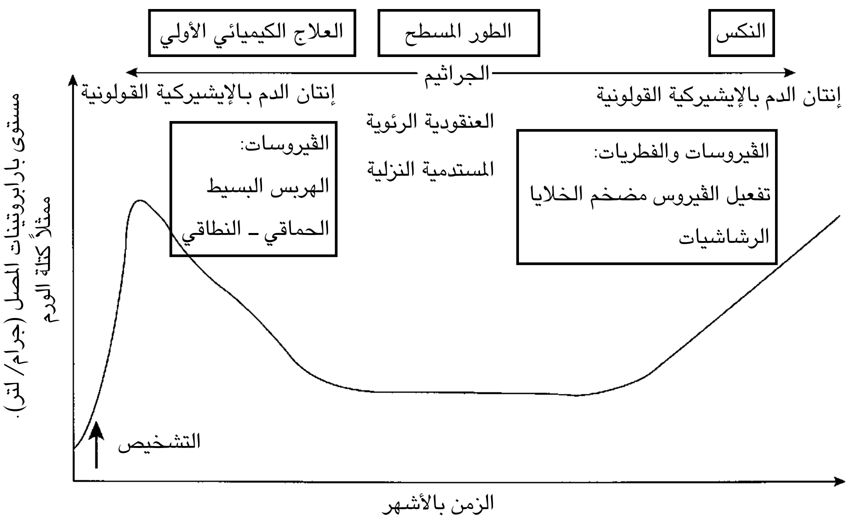
يكون الناس المكبوتي المناعة سواء بشكل طبيعي أو طبي معرضين للعدوى (انظر حالة 8-2) ويكون مثل هؤلاء المرضى المنقوصي المناعة في اختطار من مصدرين: فقد يصبحوا منعدين بالمرضات الشائعة، والتي تغزو حتى الأصحاء من الناحية المناعية أو بعوامل انتهازية حقيقية أي أنها تلك الكائنات الحية التي تنتهز الفرصة لكي تسبب الضرر للثوي المنهك (الشكل 3-16)، انظر أيضاً (الحالة 7-2) تسهم العوامل الانتهازية في ثلث حالات العدوى فقط ولكنها مسؤولة عن أغلب حوادث الوفيات.



(الشكل 3-16): الجراثيم المسببة للعداوى في المرضى الذين يتلقون علاجاً كابتاً للمناعة

يسلط ذلك الضوء على نقطتين أساسيتين حول العدوى في الثوي المنقوص المناعة: الأولى أن أغلب العداوى ناجمة عن مُمْرضات شائعة مميزة عادة ويسيطر عليها بالعلاج المناسب، الثانية أن المشاكل الصعبة هي تلك الناجمة عن الجراثيم الانتهازية لأنها غالباً ما تكون مراوغة أو مستحيلة العزل وقد لا تستجيب للأدوية المتوفرة. وبتعبير عملي، فإن الإكلينيكي يحتاج أن يعلم متى يتوقع العداوى الانتهازية.

أثبتت عدة دراسات بشكل تشخيصي طرازات مساعدة من العدوى في الثوي مكبوت المناعة. والمرضى الذين تمت دراستهم بالشكل الأمثل هم الذين أجروا زرعاً للكلية (انظر الشكل 8-8). الأسباب الرئيسية للعدوى في الشهر الأول هي الجراثيم التي تعزى للجروح الجراحية، القنيات بالإكنان أو عداوى الرئة بعد العمل الجراحي. وبعد 1-4 أشهر من الكبت المناعي تسيطر عدوى الڤيروس المضخم للخلايا على صورة تتضمن عداوى مختلفة فطرية، وڤيروسية وبالأوالي. أما العداوى الحادثة بعد أربعة أشهر فهي إما عداوى ڤيروسية مزمنة، عداوى انتهازية أحيانية أو عداوى موجودة طبيعياً في المجتمع. وهذا يتباين مع العداوى المترافقة مع الورم النقيي (الشكل 3-17).



(الشكل 3-17): الورم النقيي: تطور الداء وعلاقته باختطار العدوى

هناك بابين رئيسيين لدخول الجراثيم الانتهازية: البلعوم الفموي والسبيل المعدي المعوي السفلي. الرئة هي المقر الأكثر شيوعاً للعدوى في الثوي المنقوص المناعة. الصورة الإكلينيكية غير نوعية و تشمل الحمى، ضيق النفس والسعال غير المنتج مع ارتشاحات رئوية واسعة الانتشار في أشعة الصدر السينية. ولسوء الحظ، فإن زرع البلغم والدم والسيرولوجيا ذات عون ضئيل في تمييز الجرثوم المسبب. هناك حاجة بشكل متواتر لطرق أكثر بضعاً مثل الغسيل القصبي السنخي، الخزعة عبر القصبات أو خزعة الرئة المفتوحة. إن أهمية التشخيص والمعالجة الباكرين (إذا كان ممكناً) تؤكدها النتائج المروعة لمثل عداوى الرئة هذه في كل المرضى مكبوتي المناعة: فإن نسبة الوفيات العامة تتجاوز 50٪ عادة.

* قراءات للاستزادة:

Primary immunodeficiency

- Buckley R, Schiff S, Schiff R, et al (1999) Haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of SCID. *N. Engl. J. Med*. 340, 508-16.
- Fischer A, Cavazzana-Calvo M, De-Saint-Basile G, et al (1997) Naturally occuring primary deficiencies of the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 15, 93-124.
- Haddad E, Landais P Friedrich W, et al (1998) Long-term Institution and outcome after HLA nonidentical T cell depleted bone marrow transplantation for SCID: a European retrospective study of 116 patients. *Blood* 91, 3646-53.

Herinaszewski RA & WebsterAD (1993) Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q.J. Med.* 86,31-42.

- Johnston R (1996) Disorders of the complement system. In Immunologic Disorders in Infants and Children (ed ER Stiehm), 4th edn, pp. 490-509. WB Saunders, Philadelphia.
- Lee ML & Strand V (1997) Intravenous Immunoglobulins in Clinical Practice. Marcel Dekker, New York.
- Markert ML, Hummell DS, Rosenblatt HM, et al (1998) Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency *J. Pediatr*. 132,15-21.
- Ochs H & Smith E (1996) X-linked agammaglobulinaemia -a clinical and molecular analysis. *Medicine* (Baltimore) 75, 287-99.
- Quie P, Mills E, Roberts R & Noya J (1996) Disorders of the polymorphonuclear phagocytic system. In Immunologic Disorders in Infants and Children (ed ER Stiehm), 4th edn, pp. 443-68. WB Saunders, Philadelphia.
- Ten RM (1998) Primary inimunodeficiencies.*Mayo Clin. Pr*. 73,responses to Polysaccharide determinants.

Acquired immune deficiency syndrome

- Bechacz KA, Wilkinson DA, Krowka JF, Koup RA & Padian NS

(1998) Genetic and immunological host factors associated with susceptibility to HIV-1 infection. *AIDS* 12(Suppl A), S87-94.
- Curtman A, Bor, F & Klotman ME (1998) Management of anti-Retroviraltherapy. *Semin. Neurol.* 18,459--80.
- Barnes PF (1999) Tuberculosis in Patients with HIV infection. *N. Engl. J. Med*. 340,367-73.
- Havlir DV & Lange JM (1998) New antiretroviral, and new combinations. *AIDS* 12(Suppl A), S165-74.
- Lu Y (1997) HIV1 vaccine candidate evaluation in non-human primates. *Crit. Rev. Oncol.* 8,273-91.
- Misson J, Clark W & Kendall MJ (1997) Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus. *J. Clin. Pharm. Ther.* 22,109 17.
- Stewart C (1997) Managing HIV. Australasian Medical Publishing Company Ltd, Sydney.

* الأسئلة :

1- إن حالات العوز المناعي الأولية أكثر شيوعاً من الأسباب الثانوية للعوز المناعي:

صحيح / خطأ

2- الشكل الأكثر تواتراً من الناحية التشخيصية لحالات العوز المناعي الأولي هو:

أ ـ العوز المناعي المشترك الوخيم

ب ـ فقد جاما جلوبولين الدم المرتبط بالجنس

ج ـ الداء الورمي الحبيبي المزمن

د ـ عوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي

هـ ـ شوه دي جورج

3- أي من التالي صحيح فيما يتعلق بالأفراد الأصحاء المصابين بعوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي:

أ ـ يمكن اعتبار الجميع أسوياء بدون وجود اختطار للعداوى

ب ـ أكثر احتمالاً لتطور الداء القلبي من أولئك ذوي المستويات السوية للجلوبولين المناعي A

ج ـ يجب اختبارهم بحثاً عن الأضداد المضادة للجلوبولين المناعي A في حالة إذا ما احتاجوا لنقل الدم لاحقاً

د ـ لديهم اختطار مرتفع للعدوى الجرثومية الخطيرة كل عام

هـ ـ لديهم اختطار لتطور داء مناعي ذاتي نوعي للعضو أكثر من باقي الناس

4- أي من التالي صحيح فيما يتعلق بالعوز المناعي الشائع المتغير

أ ـ يتبدى دائماً قبل سن 10سنوات

ب ـ ينجم عن عيب جيني مفرد على الكروموسوم X

ج ـ يصيب 1:500 من السكان

د ـ يعالج بالجلوبولين المناعي التعويضي وريدياً أو تحت الجلد

هـ ـ من المضاعفات على المدى الطويل ازدياد اختطار الخباثة

5- نقص جاما جلوبولين الدم العابر في الرضع عادة ما:

أ - يحدث في عمر 3-6 شهر

ب - أكثر وضوحاً في الرضع الخدَّج

ج - ينجم عن امتصاص المشيمة للجلوبولين المناعي G

د - يرتبط بالداء المناعي الذاتي في الحياة المتأخرة

هـ - يكتنف كل أصناف الجلوبولينات المناعية الرئيسية الثلاثة

6- يتكون العلاج التعويضي لنقص جاما جلوبولين الدم بشكل رئيسي من:

أ - الجلوبولين المناعي G

ب - الجلوبولين المناعي A

ج - الجلوبولين المناعي M

د - الجلوبولين المناعي D

هـ - الجلوبولين المناعي E

7- أي من التالي هو العيب البدئي في الداء الورمي الحبيبي المزمن:

أ - إنتاج العدلات في نقي العظم

ب - الانجذاب الكيميائي للعدلات

ج - قتل العدلات للكائنات الحية داخل الخلايا

د - الطهاية

هـ - فعالية الخلية التائية السامة للخلايا

8- أي من التالي شائع الارتباط مع العوز المناعي الثانوي؟

أ - سوء التغذية البروتيني - الطاقة

ب - الورم النقيي المتعدد

ج - اللمفومة اللاهودجكنية

د - عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري (HIV)

هـ - داء هودجكن

9- المستقبلة الخلوية لڤيروس العوز المناعي البشري هي مستضد جزيء التفريق العنقودي CD8:

صحيح / خطأ

10- أي من المظاهر الإكلينيكية التالية تنتجها عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري غالباً؟

أ ـ الداء المشابه للحمى العقيدية

ب ـ ضخامة العقد اللمفية المتعممة الثابتة

ج ـ إنتان الدم بالمكورات البنية

د ـ داء سليم

هـ ـ الخرف الشيخوخي

11- أي من التالي هي طرق مُثْبَتَة لانتقال ڤيروس العوز المناعي البشري؟

أ ـ أحواض السباحة

ب ـ الدم المنعدي

ج ـ مشاركة مرافق الحمامات

د ـ المني

هـ ـ بق الفراش

الفصل الرابع

التأق و الأرج

Anaphylaxis and Allergy

4-1: مقدمة

4-2: فرط التحسس العاجل (النمط الأول)

4-3: التأتب

4-4: التأق

الحالة 4-1 التأق لسَمَم الزنبور (Wasp)

4-4-1 التأق

الحالة 4-2 التأق المحرض باللاتكس

الحالة 4-3 التفاعل المحرض بالدواء

4-4-2 التفاعلات التأقانية

4-5: التهاب الملتحمة الأرجي

الحالة 4-4 التهاب الملتحمة الأرجي الفصلي

4-5-1: التهاب الملتحمة الأرجي الفصلي (حمى الكلأ) و الحولي (الربيعي)

4-6: الأرج التنفسي

الحالة 4-5 التهاب الأنف الأرجي الحولي

4-6-1: التهاب الأنف الأرجي

الحالة 4-6 الربو الأرجي

4-6-2: الربو

4-7: الأرج الغذائي وعدم التحمل

الحالة 4-7 أرج لبن البقر

الحالة 4-8: الأرج للجوز (Nuts)

4-7-1: الأرج الغذائي و عدم التحمل

الحالة 4-9: هل هذا أرج غذائي؟

1-4 مقدمة:

الأمراض الأرجية شائعة، فحوالي 15-20٪ من مجموع السكان يتعرضون لشكل ما من الأرج (Allergy) ويفرض ذلك عبئاً بدنياً واقتصادياً حقيقياً على الفرد والمجتمع. يملك بعض المرضى تفاعلاً أرجياً بسيطاً أحياناً، ويعاني بعضهم من داء مضعف مدى الحياة، بينما وبشكل أكثر ندرة يتفاعل البعض بحدوث صدمة تأقية وخيمة أو مميتة. إن حدوث الأمراض الأرجية آخذ بالازدياد. ففي الولايات المتحدة الأمريكية، والمملكة المتحدة والعديد من الدول الأوروبية، ازداد حدوث الربو المشخص في الطفولة بمعدل حوالي 5٪ في كل سنة. تسهم عوامل متعددة في الاختطار الكلي لتطور الأرج (الجدول 4-1) لكن التناقص في حجم الأسرة وعادات التدخين تسهم جزئياً في ازدياد الحدوث.

إن التفاعلات الأرجية للمستضدات التي تدخل الدوران المجموعي عبر لدغة أو لسعة حشرة ما أو بالإعطاء الوريدي لمضاد حيوي ما، يمكن أن تنتج تفاعلات تأقية (Anaphylactic) مهددة للحياة. وبشكل أكثر شيوعاً فإن المستضدات تستنشق أو تبتلع محرضة عادة تفاعلات أكثر توضعاً في السبل التنفسية العلوية أو السفلية (التهاب الأنف أو الربو) أو في الفم أو السبيل المعدي المعوي العلوي. وعلى كل حال فإن بعض المستضدات المبتلعة (الفول السوداني Peanut) أو المستنشقة (جزيئات اللاتكس) تستطيع أن تسبب تفاعلات مجموعية وخيمة.

لسوء الحظ فإن تعبير الأرج يستعمل غالباً بشكل مقلق لوصف أي عدم تحمل للعوامل البيئية بغض النظر عن أي بينة موضوعية على التفاعل المناعي لأي مستضد مميز.

في هذا الفصل، لن نغطي فقط الحالات التي تكون التفاعلية المناعية فيها للمستضدات الرئيسية مميزة بشكل جيد ولكن أيضاً الحالات التي تراجع عيادة الحساسية بسبب الاعتقاد العام بأنها تحسسية المنشأ.

(الجدول 4-1): عوامل اختطار الأمراض الأرجية

* التأتب.
* السن ـ أكثر شيوعاً في الأطفال من البالغين.
* الجنس ـ أكثر شيوعاً في الصبيان من البنات.
* حجم العائلة ـ أقل شيوعاً في العائلات الكبيرة.
* التدخين.
* المستويات المرتفعة من التعرض المستضدي.
* عوامل قوتية ـ التغذية الجيدة داخل الرحم.

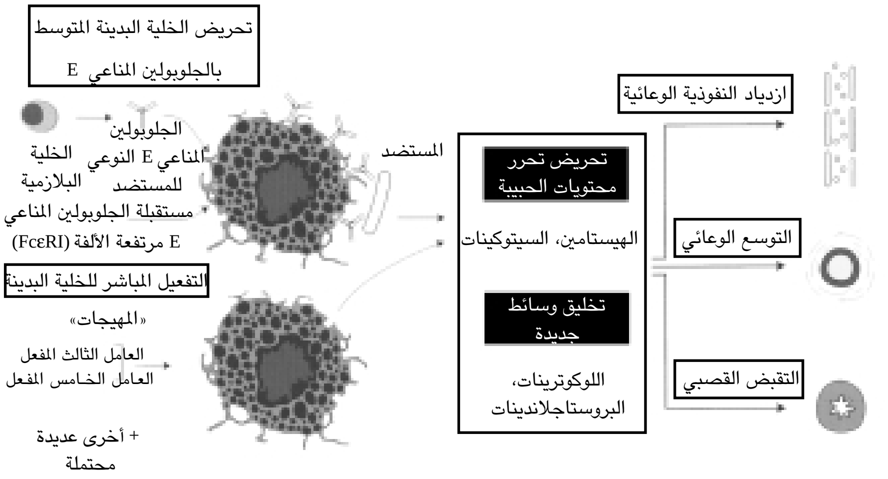
2-4 فرط التحسس العاجل (النمط 1):

لسوء الحظ فإن التعرف على المستضد من قبل الأضداد و المستقبلات الخلوية يمكن أن يسبب ضرراً نسيجياً عارضياً (انظر الفصل الأول). تدعى مثل هذه التفاعلات في الغالب تفاعلات فرط التحسس ويستعمل تعبير الأرج غالباً بشكل مرادف لفرط التحسس العاجل (النمط 1). في هذه الحالة يلعب الجلوبولين المناعي E النوعي للمستضد دوراً رئيسيا. الجلوبولين المناعي E هو مكون بسيط فقط من الجلوبولينات المناعية المصلية السوية ولكنه الصنف الرئيسي للأضداد المكتنفة في خدمة الخلايا البدينة والأسسات. يكون الجلوبولين المناعي E مرتبطاً بواسطة نواحي الشدفة المتبلورة Fc له إلى المستقبلة Fcε RI ذات الألفة المرتفعة على الخلايا البدينة (الشكل 4-1). يسبب تفاعل المستضد مع الجلوبولين المناعي E المرتبط بالسطح ارتباطاً متصالباً للمستقبلات، واندفاقاً لأيونات الكالسيوم إلى الخلية وإزالة تحبب انفجارية للخلية مع تحرر الوسائط مسبقة التشكل والتي تتضمن الهيستامين، الهيبارين، إنزيمات اليحلولات والبروتيازيز وسيتوكينات جاذبة كيميائية متعددة (كيموكينات) مثل الإنترلوكين 8 و RANTES (الشكل 4-1). هناك

وسائط أخرى حديثة التولد وتشتق من استقلاب حمض الأراكيدونيك عبر سبيلين إنزيميين يؤدي أحدهما لإنتاج البروستاجلاندين والثرومبوكسان، والآخر لتشكيل لوكوترينات. الهيستامين وسيط سائد في السبل التنفسية العلوية واللوكوترينات مساهِمات جديرة بالاعتبار في مرض السبل التنفسية السفلية.

تفاعلات فرط التحسس من النمط الأول سريعة. وعلى سبيل المثال إذا تم حقن المستضد في الجلد (اختبار الوخز الجلدي) يمكن مشاهدة فرط تحسس عاجل خلال 5-10 دقيقة بشكل استجابة الانتبار والوهيج (Wheal & flare) تسبب التفاعلات لسَمَم (Venom) الحشرات أو الأدوية أعراضاً عاجلة ومجموعية عبر هذه الآلية. وعلى كل حال، فإن التفاعلات المتواسطة بالجلوبولين المناعي E تكون موجهة بشكل أكثر شيوعاً ضد المستضدات التي تدخل عند السطوح الظهارية (المستضدات المستنشقة أو المبتلعة) وتحدث التفاعلات الأرجية في السبل التنفسية العلوية والسفلية أو في السبيل المعدي المعوي. أما في السبل التنفسية العلوية فتترافق هذه التفاعلات مع حكة أنفية، عطاس و ثر أنفي (Rhinorrhea) والتي تكون متواسطة عصبياً وكذلك الانسداد الأنفي الذي يكون وعائي المنشأ. أما في السبل التنفسية السفلية فيترافق تحرر الوسائط مع التقبض القصبي وفرط إفراز المخاط مؤدياً لأعراض الأزيز، عسر التنفس، ضيق الصدر والسعال. وعندما يكون التعرض للمستأرج (Allergen) ثابتاً، يحدث أيضاً تراكم نسيجي للعدلات واليوزينيات. يسهم تحرر الوسائط من اليوزينيات ومن الخلايا الظهارية المفعلة في حدوث الأعراض (انظر القسم 4-6-2).

إن تعرض المرضى المصابين بالأرج للتحدي المستضدي قد يقدح زناد كلا الطورين العاجل والآجل للتقبض القصبي. تبدأ استجابة الطور الآجل هذه بعد 4-6 ساعات من التعرض ويمكن أن تستمر 24 ساعة. تتميز استجابة الطور الآجل بتراكم الخلايا الالتهابية المفعلة بما في ذلك اليوزينيات واللمفاويات التائية. أُقترحت آليتين : تكون استجابة الطور المتأخر في إحداهما تفاعلاً معتمداً بشكل أولي على الجلوبولين المناعي E والخلايا البدينة. وفي الأخرى تكون متواسطة بشكل رئيسي بالإنترلوكين 4 المتحرر من اللمفاويات التائية +CD4. هذه الآليات ليست استثنائية على نحو متبادل.



(الشكل 4-1): تحريض الخلايا البدينة ونتائج تحرر الوسائط

لا تكتنف جميع الاستجابات الإكلينيكية السريعة لفرط التحسس العاجل بالضرورة الحساسية المتواسطة بالجلوبولين المناعي E. سوف يتسبب التفعيل المباشر للخلايا البدينة في تحرر الهيستامين أو الوسائط الأخرى التي تملك تأثيرات مماثلة (انظر الشكل 4-1). من الممكن أن الأسبرين، التارترازين، والحوافظ (Preservatives) التي تسبب الربو أو الشرى في المرضى الحساسين تسبب ذلك بالتحريض المباشر للأسسات أو الخلايا البدينة. تسبب المواد التي تفعل المتممة بشكل مباشر أيضاً (مع إنتاج العامل الثالث المفعل C3a والخامس المفعل C5a) تفاعلات عاجلة بسبب أن هذه الذيفانات التأقية تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة.

3-4 التأتب (Atopy):

تميل الأمراض الأرجية للحدوث في العائلات. يُعرِّف التأتب بوجود ميل موروث للإنتاج المفرط لأضداد الجلوبولين المناعي E لمستأرجات بيئية شائعة. حوالي 80٪ من الأفراد المصابين بالتأتب لديهم تاريخ عائلي للأرج مقارنة مع 20٪ فقط في السكان الأسوياء. وعلى كل حال فإن هذه الخلة (Trait) ليست مطلقة لأن هناك تواؤماً 50٪ فقط في التوائم أحادية الزيجوت.

إن مستويات الجلوبولين المناعي E المصلية الكلية، إنتاج الجلوبولين المناعي E النوعي للمستضد وفرط فعالية القصبات كلها تحت درجة ما من التحكم الجيني. يشار إلى الجينات على الكروموسوم الخامس (عنقود جين الإنترلوكين 4) في تنظيم إنتاج الجلوبولين المناعي E والجينات على الكروموسوم 11q في النمط الظاهري التأتبي. يتم الربط بين وراثة النمط الفرداني HLA-DR3 وتطور الأرج لعشب الشيلم (Rye).

رغم أن الاستعداد الجيني للداء الأرجي مهم بشكل واضح فإن عوامل الاختطار البيئية يجب أن تلعب دوراً معتبراً (انظر الجدول 4-1).

4-4-1 التأق:

التأق المجموعي هو المثال الأكثر نمطية لتفاعل فرط التحسس العاجل. ومن الناحية الإكلينيكية، يشير هذا التعبير إلى الوهط القلبي الوعائي أو التشنج القصبي المتعمم الفجائي (الجدول 4-2) الذي يحدث عندما يتفاعل مريض ما لمادة يكون أو تكون متحسسين لها (الإطار 4-1) يتلو التعرض للمستضد إزالة التحبب المتعمم للخلايا البدينة أو الأسسات المحسسة للجلوبولين المناعي E، ولذلك فإن التحسيس المسبق لازم. وبينما يكون التأق غير شائع فهو خطير جداً لأنه غير متوقع وقد يكون مميتاً.

4-4 التأق (Anaphylaxis):

(الحالة 4-1) التأق لسمم الزنبور:

كانت امرأة تبلغ من العمر تسعة وستين عاماً موفورة الصحة وبحالة جيدة لغاية أحد أيام شهر أغسطس حيث لُسعت في ظهر يدها اليمنى من قبل زنبور. كانت قد لُسِعت مرات عديدة والمرة الأخيرة كانت قبل أسبوعين. وخلال خمسة دقائق شعرت بإغماء تلاه بعد وقت قصير إحساس قافز في الرأس وضيق في الصدر. أصيبت بالوهط (Collapse) وفقدت الوعي. وتبعاً لملاحظة زوجها فقد أصبح لونها رمادياً وأصدرت أصواتاً لاهثة. وبعد 2-3 دقيقة استعادت الوعي ولكنها فقدت الوعي حالما حاول زوجها وصديقه مساعدتها بالوقوف على قدميها. ولحسن الحظ وصل جار طبيب في الوقت المناسب لكي يمنع محاولة إسنادها في كرسي فقد أبقاها بشكل مسطح وأعطاها إبنفرين (أدرينالين) عضلياً ومضادات هيستامين وريدياً وأمر بإحضار الإسعاف. تعافت المريضة بشكل كامل في اليوم التالي. كان الجلوبولين المناعي E المصلي الكلي 147 وحدة دولية/ مل (السوي أقل من 120وحدة دولية / مل). كما كان مستوى أضداد الجلوبولين المناعي Eالنوعية للمستضد ضد سمم الزنبور 21 وحدة/ مل (الصنف الرابع من RAST) ولكن ذاك ضد سمم النحل كان 0.3 وحدة/ مل (الصنف صفر من RAST). كانت المريضة مرشحة للعلاج التمنيعي بحقن المستأرج النوعي (إنقاص التحسس) من أجل تأق سمم الزنبور لديها . تم إيضاح الاختطار الطفيف ولكن الأكيد لإزالة التحسس وموازنته مع الاختطار الرئيسي للتأق فيما إذا تعرضت للسع ثانية. تكونت الحقنة الأولى من 0.1 مل من 0.0001 ميكروجرام/ مل من لقاح سمم الزنبور وأعطيت تحت الجلد.لم يحدث أي تفاعل. وعلى مدى الأسابيع الاثنى عشرة التالية أعطيت جرعات مزدادة بالتدريج بدون تأثيرات ضائرة. و خلال هذه الفترة تحملت حقناً من 100 ميكروجرام من السمم. ثم تمت متابعتها بنظام صيانة من 100 ميكروجرام من السمم شهرياً لمدة ثلاثة سنوات.

عندما يقدم المستضد بشكل مجموعي كما في لسعة الزنبور أو المضاد الحيوي الوريدي، فإن الوهط القلبي الوعائي هو المظهر السائد. وعندما يمتص المستضد عبر الجلد أو المخاطية كما في التأق لمطاط اللاتكس، فإن التفاعل يتطور

بشكل أكثر بطئاً (انظر الحالة 4-2) يزداد شيوع الأرج لمطاط اللاتكس وتميز مجموعات متعددة مرتفعة الاختطار وقد يتفاعل الأرج للاتكس بشكل متصالب مع أغذية معينة (الجدول4-3). تبدو الأغذية التي تمتص عبر مخاطية الفم بشكل خاص محتملة التحريض للوذمة الوعائية في الشفاه، اللسان والحنجرة. وفي بعض الحالات قد يحدث انخفاض الضغط والوهط إذا أُكلت أغذية معينة حالاً قبل التمرين ـ التأق المعزو للطعام المثار بالتمرين.

(الإطار 4-1): الأسباب الأكثر شيوعاً للتأق

* لسعات النحل والزنابير (الحالة 4-1).
* الأغذية (الحالة 4-8).
* مطاط اللاتكس (الحالة 4-2).
* الأدوية.

(الجدول 4-2): المظاهر الإكلينيكية للتأق

العضو	المظهر
الجملة القلبية الوعائية	الوهط القلبي الوعائي
الجملة التنفسية	التقبض القصبي
	الوذمة الحنجرية
الجلد	الحمامى
	الوذمة الوعائية
	الشرى
الجملة المعدية المعوية	القيء
	الإسهال

(الجدول 4-3): المظاهر الرئيسية لأرج مطاط اللاتكس

* **المجموعات مرتفعة الاختطار:**
ـ المرضى المصابين بالسنسنة المشقوقة أو الإجراءات البولية المتعددة (اختطار 10-50٪)
ـ العاملون في الرعاية الصحية (اختطار 5-10٪)
* طاقم غرف العمليات
* الإناث
* التأتبيون
ـ العاملون في صناعة المطاط (اختطار 5-10٪)
* **منتجات اللاتكس مرتفعة الاختطار:**
ـ قفازات اللاتكس الجراحية
ـ قفازات اللاتكس المطاطية للاستعمال المنزلي
ـ البالونات
ـ أنابيب القثاطير والحقن الشرجية
ـ الحلمات والدمى
* **التفاعلية المتصالبة مع الأرج للغذاء :**
ـ البطيخ، الموز، الأڤوكادو، الكستناء

(الحالة 4-2) التأق المثار باللاتكس:

أحيلت امرأة تبلغ من العمر ثمانية وثلاثين عاماً للاستقصاء بعد إصابتها بتفاعل تأقي أثناء زيارة قريب لها في المستشفى. أقرت المريضة بوجود تاريخ مرضي مدته خمسة سنوات من وذمة الملتحمة الراجعة والتهاب الأنف عندما تنفخ البالونات في حفلات ميلاد أطفالها. في السنة السابقة لدخول المستشفى سببت ثلاث زيارات متتالية لطبيب الأسنان تحريض حدوث وذمة وعائية ملحوظة في الوجه في الطرف المقابل لذاك الذي يحتاج العلاج السني. واستغرق التورم ثمان وأربعين ساعة لكي يختفي.

في نفس اليوم الذي أُدخلت فيه المستشفى كانت قد زارت قريباً ذا علة حرجة في المستشفى. وكان خلف حاجز وكان يلزم الممرضات والزوار أن يرتدوا أقنعة وقفازات. وبعد عشرين دقيقة من ارتداء القفازات تورم وجهها وعيناها، وأحست بالأزيز وتطور لديها ضربات قلبية قافزة وخفة في الرأس. بدأ لسانها بالتورم وأُخذت إلى قسم الطوارئ حيث أُعطيت إبنفرين (أدرينالين) عضلياً وهيدروكورتيزون وريدياً. تعافت المريضة بسرعة ولكنها أبقيت قيد الملاحظة تلك الليلة.

لم يكن لدى المريضة تاريخ تأتبي أو حالات أرجية أخرى. وقبل عشر سنوات تعرضت لسلسلة من العمليات الجراحية لعلاج الجَزْر (Reflux) الحالبي، وفي السنتين السابقتين تعرضت لعلاج بالليزر عن طريق المهبل لعلاج تكون ورمي داخل ظهارة عنق الرحم.

لم يكن في الفحص ما يُلحظ. وعلى كل حال فإن اختبار الوخز الجلدي لخلاصة اللاتكس الخام أنتج تفاعلاً شديد القوة وكان مستوى أضداد الجلوبولين المناعي E النوعية لمستضد اللاتكس لديها مرتفعاً بشكل معتبر: 57 وحدة/ مل (الصنف السادس من RAST).

كان التشخيص التأق المثار باللاتكس والمحتمل أنه كان مثاراً بعمليات السبيل البولي المتكررة لديها.

نُصحت المريضة بتجنب التماس مع كل المواد الحاوية للاتكس. وأُنذرت أنها قد تتفاعل لبعض الأغذية (انظر الجدول 4-3). كان للتشخيص مؤشرات مهمة لأية إجراءات أخرى سنية، جراحية أو تخديرية. وقد اقترح بأن ترتدي سواراً طبياً منذراً في حالة إذا ما احتاجت لجراحة إسعافية في المستقبل وأن تحمل معها شكلاً ذاتي الحَقْن من الإبنفرين.

يمكن أن يحدث التأق أيضاً في أولئك المصابين بالأرج للأدوية مثل البنسلين. من الشائع أن يكون الأرج للبنسلين ذاتي الملاحظة، لكن التفاعلات التأقية الحقيقية أكثر ندرة بمعدل 25 لكل 100 ألف من المرضى المعالجين. إن اختطار التفاعل الوخيم بشكل تالٍ لإعطاء البنسلين بالحقن أكبر من الإعطاء الفموي وأكثر بحوالي ست مرات في المرضى الذين لديهم تفاعلات سابقة للبنسلين. وعلى كل حال، فإن أغلب التفاعلات الخطيرة تحدث في مرضى بدون تاريخ سابق لأرج البنسلين. إن اختبار الوخز الجلدي باستعمال محددات البنسيلويل (Penicilloyl) كبرى وصغرى محدود القيمة لأنه وحتى 90٪ من المرضى إيجابيي الاختبار الجلدي يتحملون البنسلين لاحقاً. ومن الناحية الأخرى، يشير اختبار الوخز الجلدي السلبي إلى المرضى الذين ليسوا في اختطار أو أن التفاعل سيكون لديهم بسيطاً.

الاختبارات المختبرية الوحيدة النافعة في وقت حدوث التفاعل التأقي الواضح هي تربتاز خلايا الدم البدينة ومستويات الميثيل هيستامين في البول. وهي مؤشرات على إزالة تحبب الخلايا البدينة، لكن المستويات المرتفعة لا تميز آلية تفعيل الخلايا البدينة ولا سببها. إن اختبارات RAST للجلوبولين المناعي E النوعية للمستضد مساعدة لإثبات سَمَم الحشرة قبل إزالة التحسس لكن اختبار الجلد أكثر نفعاً من أجل مطاط اللاتكس.

وكما في الحالة 4-1، 4-2 فالإبنفرين العضلي (أدرينالين) هو الدواء الأكثر أهمية في معالجة التأق وهو فعال دائماً تقريباً. يجب أن يتلوه الإعطاء بالحقن للهيدروكورتيزون والكلورفنرامين. الإبنفرين (أدرينالين) بالاستنشاق أقل فعالية.

يحتاج التدبير طويل الأمد للنصح بالتفصيل حول محاولة تجنب التعرض للوقاية من حدوث هجمات أخرى. تتوفر الآن بشكل جاهز محاقن الإبنفرين (الأدرينالين) مسبقة التعبئة وهي فعالة ولكن يجب أن يتلقى المريض تدريباً حول توقيت وكيفية استعمالها. كما أن ارتداء سوار طبي منذر ينبه طاقم الأطباء ومساعديهم إلى السبب المحتمل للوهط. إن إنقاص التحسس (Hyposensitization) (العلاج المناعي بالمستأرج النوعي) فعال في أكثر من 90٪ من المرضى المصابين بالتأق لسَمَم النحل أو الزنابير بفرض الالتزام بالقواعد الموصى بها (الجدول 4-4). يؤدي العلاج المناعي بالسَمَم إلى تغير ملحوظ في إفراز

السيتوكينات مع التغير من بروفيل سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 2 سليفة المستأرجة إلى استجابة الخلايا التائية المساعدة 1 (انظر الفصل السابع).

(الجدول 4-4): القواعد الموصى بها للعلاج المناعي بالمستأرج النوعي (إزالة التحسس)

* استعمل فقط خلاصات المستأرج القياسية ذات النوعية العالية
* استعملها في المستشفى أو العيادات الطبية التخصصية فقط
* يجب أن يكون لدى الطاقم الطبي تدريباً وخبرة مناسبين في العلاج المناعي
* يجب أن يكون الإبنفرين (الأدرينالين) متوفراً حالاً بشكل دائم
* التأكد من جاهزية الوصول إلى مرافق الإنعاش مع تدريب الطاقم المساعد على طرق الإنعاش
* يجب إبقاء المريض قيد المراقبة اللصيقة لمدة ستين دقيقة بعد كل حقنة.

(الحالة 4-3) التفاعل المحرض بالدواء:

أحيلت امرأة تبلغ من العمر سبعة وسبعين عاماً من قسم الطوارئ، كانت قد أدخلت القسم في الليل بسبب حدوث مفاجئ لوذمة وعائية شديدة في لسانها ترافقت مع صرصرة حنجرية. عولجت بالهيدروكورتيزون الوريدي فقط. وكانت هذه هي المرة الخامسة لمثل هذه النوبات. كانت الهجمة التأقانية (Anaphylactoid) قبل شهرين وخيمة مما استلزم إجراء التنبيب والتهوية لها في وحدة العناية المشددة.

لم يكن لدى المريضة تاريخ لأرج سابق ولا قصة عائلية للتأتب. أما التاريخ الدوائي فقد كشف أنها بالإضافة إلى البريدنيزولون الفموي الذي وصف لها في قسم الطوارئ فقد كانت تأخذ الفروسمايد (Frusemide) والكابتوبريل (Captopril) فموياً. والكابتوبريل هو مثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) وتعرف هذه المجموعة من الأدوية بإحداثها لنوبات وخيمة من الوذمة الوعائية. أوقف الكابتوبريل وتم تدبير فرط الضغط البسيط لديها بأدوية بديلة. لم ترجع الهجمات ثانية.

2-4-4 التفاعلات التأقانية (Anaphylactoid reactions):

يجب تمييز التأق عن التفاعلات التأقانية (أي المشابهة للتأق). التي تكون غير متواسطة بأضداد الجلوبولين المناعي E. وتكون وسائط دوائية مشابهة مثل (الهيستامين) مسؤولة عن المظاهر الإكلينيكية، لكن المنبه المسؤول عن تحررها مختلف. تقوم المواد المحرضة للتفاعلات التأقانية بذلك بفعل مباشر على الخلايا البدينة أو بتفعيل السبيل البديل للمتممة (انظر الشكل 4-1) وبما أن هذا غير نوعي مناعياً فلا حاجة لأن يكون الشخص قد تحسس مسبقاً للمادة. قد يندرج الوهط التالي للحقن الوريدي لليود العضوي الظليل شعاعياً في الأشعة أو عوامل التحريض الوريدية في التخدير ضمن هذه الفئة. تحول الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية استقلاب حمض الأراكيدونيك نحو إنتاج اللوكوترينات وهي محرضات قوية للتفاعلات من النمط الأرجي عبر تآثرها مع مستقبلات نوعية على الأنسجة الهدفية.

المعالجة الحادة لتفاعل تأقاني ما هي نفسها كما في التأق لكن التمييز مهم لضمان ملائمة ومقاربة الاستقصاءات وفي المعالجة طويلة الأمد للمشكلة الإكلينيكية. ففي التفاعلات التأقانية ليست هناك قيمة لاختبارات الوخز الجلدي وقياس الجلوبولين المناعي E النوعي للمستضد. والفحص الوحيد المتوفر هو التحدي في الأحياء. يحتاج التدبير إلى تجنب العامل المسبب لأن العلاج المناعي بالمستأرج النوعي بدون فائدة في التفاعلات غير المتواسطة بالجلوبولين المناعي E.

5-4 التهاب الملتحمة الأرجي (Allergic Conjunctivitis):

(الحالة 4-4) التهاب الملتحمة الأرجي الفصلي:

تطور لدى صبي يبلغ من العمر سبعة أعوام حكة في العينين وتورم في الأجفان بعد لعب التنس في الحديقة. وبما أن والدته كان لديها حمى الكلأ (Hay fever)، فقد افترض أن أعراض الصبي عبارة عن أرج لطلع العشب. بعد حدوث نوب متعددة مزدادة الوخامة تم طلب العون الطبي وأجري الاختبار الجلدي. ظهر لدى المريض تفاعل الانتبار والوهيج (Wheal & flare) بعد 5-15 دقيقة من اختبار الوخز بخلاصات طلع العشب، فراء القط وسوس (Mite) غبار المنزل. أثبتت سرعة وطبيعة التفاعل فرط التحسس العاجل (النمط الأول) لهذه المستضدات، وأُخبر أن عليه أن يتجنب التعرض إلى تركيزات مرتفعة من العشب في فصل الطلع. تطور لديه تفاعلات مماثلة في الصيف التالي وخاصة في شهري يونيو ويوليو وكانت مصحوبة أحياناً بالعطاس و ثر الأنف. ولذلك بُدء بإعطائه النقط الأنفية الاتقائية الحاوية للصوديوم جروموجليكات (Sodium cromoglycate) التي منحت الوقاية من التهاب الملتحمة الأرجي الفصلي بنجاح.

4-5-1 التهاب الملتحمة الفصلي (حمى الكلأ) والحولي (الربيعي):

التهاب الملتحمة الفصلي شائع ويؤثر بشكل خاص على الأطفال والبالغين الشباب. وهو مرض بسيط ثنائي الجانب يتميز بالحكة، والاحمرار وإنتاج الدمع المفرط. يترافق عادة مع الأعراض الأنفية لحمى الكلأ ويتبع نفس التغير المفصلي. يُكتنَف الجلوبولين المناعي E النوعي للمستضد. وقد أُوضح ذلك بالنقل السلبي لفرط الحساسية لمستضد نوعي إلى متطوع بواسطة المصل. يرتبط الجلوبولين المناعي E إلى خلايا الملتحمة البدينة لكن مقر إنتاجه غير مؤكد وليس من الضروري العثور على الجلوبولين المناعي E الحر الزائد في الدمع. رغم أن الجلوبولين المناعي E النوعي للطلع مسؤول عن التهاب الملتحمة في حمى الكلأ (Hay fever) فإن الأشخاص المصابين يتفاعلون غالباً لمستضدات إضافية عندما يختبر الجلد (كما في الحالة 4-4) (لأن هذه واحدة من الأمراض التأتبية) بدون أن تتطور لديهم بالضرورة تفاعلات إكلينيكية عند التعرض. تتضمن المعالجة تجنب الطلع ما أمكن، وقطرات صوديوم جروموجليكات العينية لإنقاص حساسية الخلايا البدينة ومضادات الهيستامين الموضعية أو المجموعية لإحصار تأثير الوسائط المتحررة من الخلايا البدينة. هناك شكل أكثر وخامة من التهاب الملتحمة يثبت خلال السنة (مع سورات في الربيع) ويعرف باسم التهاب الملتحمة الربيعي. وهي حالة ذاتية التحدد تصيب الشبان (عادة تستمر 3-5 سنوات) وتتميز بالعيون الحمراء، رهاب الضوء، الحكة والنجيج المخاطي. السمة المشخصة هي تشكيل الحليمات العملاقة (التي تعرف باسم الرصف) في ملتحمة غضروف الجفن العلوي. وهي ناجمة عن الوذمة وتضخم النسيج المستبطن الذي يحوي الجلوبولين المناعي A وخلايا بلازمية مفرزة للجلوبولين المناعي E، وخلايا بدينة ويوزينيات. غالباً ما يرتبط التهاب الملتحمة الربيعي بالأمراض التأتبية (الإكزيمة والربو) ويملك أغلب المرضى مستويات مصلية مرتفعة من الجلوبولين المناعي E مع كشف الجلوبولين المناعي E في دموعهم. من المحتمل أن التهاب الملتحمة الربيعي يمثل تفاعلات عاجلة وآجلة الطور. عندما تصاب الملتحمة فوق الحوف (Limbus) (الوصل القرني الصلبي) يدعى التهاب الملتحمة الربيعي الحوفي. قد تحرض الأمراض الوخيمة النمو الخارجي للظهارية التي قد تمتد حتى فوق سطح القرنية. ورغم ندرته، فإن هذا قد يؤدي لتضرر القرنية، والتندب الدائم والعمى.

يمكن أن تنجم التفاعلات العاجلة في العين (النمط الأول) عن مختلف المستضدات الأخرى، والأكثر شيوعاً هي العوامل الموضعية مثل المضادات الحيوية أو محاليل العدسات اللاصقة. في الحالات الوخيمة يشاهد منظر حجر الرصف (Cobble stone) في ملتحمة غضروف الجفن العلوي. إن تطور الحليمات ليس فريداً أو مقتصراً على الأمراض المرتبطة بالتأتب، وتشاهد أحياناً في التهاب الملتحمة والجلد التماسي (التفاعل من النمط الرابع) والتهاب الملتحمة المرتبط بالعدسات اللاصقة (تفاعل مناعي ذاتي لمستضدات الملتحمة الملتصقة بالعدسات اللاصقة ـ انظر الفصل الثاني عشر). يجب اتخاذ القرار حول المعالجة بالأدوية المضادة للالتهاب أو الستيرويدات بالمشاركة مع أخصائي العيون.

6-4 الأرج التنفسي:

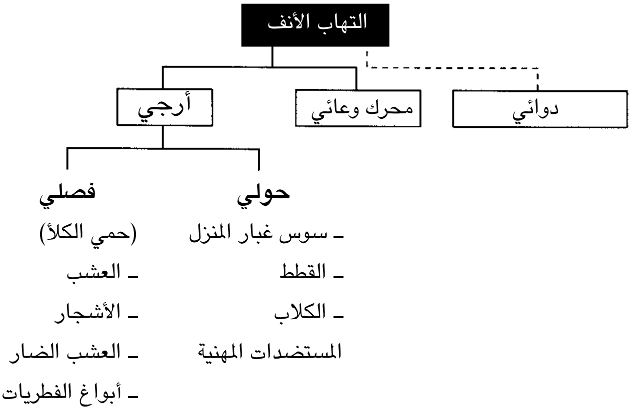
(الحالة 4-5) التهاب الأنف الأرجي الحولي:

تطور لدى طبيبة تبلغ من العمر تسعة وعشرين عاماً حكة شديدة في عينيها وأنفها مع إحساس مدغدغ في الأذنين والحنك تلاه عطاس وثر الأنف. تطورت هذه الأعراض بعد15 دقيقة من زيارة مريض مسن احتفظ بأربعة قطط. هدأت الأعراض خلال الساعتين التاليتين لكنها كانت تبدأ بالظهور كلما قامت بزيارات منزلية إلى منازل تحوي قططاً. وكانت الأعراض تحدث حتى ولو أُبعدت القطط من غرفة الفحص. كانت كل نوبة تطول قليلاً عن سابقتها ثم تتراجع وترافقت بعض النوبات بسعال جاف.

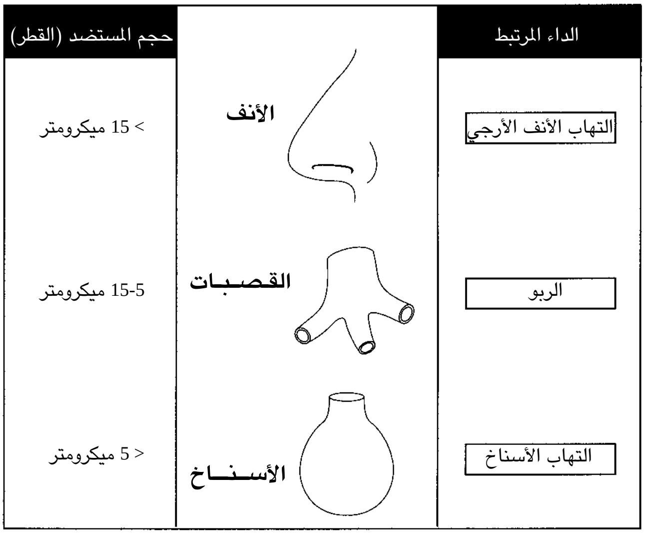
عانت الطبيبة من ربو في الطفولة وكان لدى والديها غير التأتبيين قطة. لم تتعرض لأعراض تنفسية خلال سنوات المدرسة الطبية وفي وظيفتها في المستشفى ولكن الانتقال إلى الممارسة العامة والتعرض إلى فراء القطط حرَّض لديها التهاب الأنف الخارجي الحولي. لدى الاستقصاء كان لديها اختبارات جلدية شديدة الإيجابية لفراء القطط، وسوس غبار المنزل وطلع العشب. بدأت بالاستعمال الاتقائي لإرذاذ أنفي وقطرات عينية تحوي صوديوم جروموجليكات مع زوال أغلب أعراضها. في بعض الأحيان احتاجت أيضاً لاستعمال إرذاذ مضاد هيستاميني موضعي لشفاء هجمات التهاب الأنف. نوقشت قيمة إزالة التحسس (العلاج المناعي النوعي للمستضد) لفراء القطط لأن التعرض المهني لا سبيل لتجنبه ولكنه لم يُجرَ مع استمرار أعراضها بشكل قابل للسيطرة.

1-6-4 التهاب الأنف الأرجي:

قد يكون التهاب الأنف الأرجي فصلياً أو حولياً (الشكل 4-2). في الولايات المتحدة الأمريكية يعد الداء المزمن السادس الأكثر انتشاراً، سابقاً لأمراض القلب. يشار إلى التهاب الأنف الأرجي الفصلي غالباً بحمى الكلأ وانتشاره في ازدياد. يتجلى المرضى بثر الأنف، العطاس وانسداد الأنف بعد التعرض للمستضد، أما فيمن لديهم أعراض مزمنة فيتطور لديهم التهاب الجيوب، التهاب الأذن الوسطى المصلي والتهاب الملتحمة ويفقدون حواسهم الذوقية والشمية. يكون لدى العديد من المرضى ربو صريح أو دون إكلينيكي. وكما في الربو هناك استعداد مزداد للدخائن المهيجة، أو البرد أو الكرب الانفعالي. المستضدات التي تسبب هذه الحالة ضخمة عادة وتترسب بشكل رئيسي في الأنف (الشكل 4-3). وعلى كل حال فإن العديد من الجزيئات (قطر 10-40 ميكرومتر) مثل طلع العشب تحرر مواداً مستضدية ذوابة بينما تكون مستقرة في مخاطية الأنف. عندما يتواجد المستضد المسبب طول السنة وكمثال سوس غبار المنزل أو فراء الحيوانات، فقد يعاني المريض من التهاب أنف أرجي حولي. يشخص مثل هؤلاء المرضى خطأً بأن لديهم زكاماً دائماً.



(الشكل 4-2): أسباب التهاب الأنف



(الشكل 4-3): العلاقة بين حجم المستضد ومقر الأعراض الرئيسي

التاريخ الدقيق أساسي إذا كان من الواجب العثور على المستضد المسبب. تساعد الاختبارات الجلدية في تفريق التهاب الأنف الأرجي عن التهاب الأنف غير الأرجي. اختبارات RAST مفيدة أحياناً فقط إذا كانت الاختبارات الجلدية سلبية أو كان هناك مضاد استطباب لتطبيقها.

من الناحية الهيستوباثولوجية، يبدو في الأنف تورم المخاطية مع إنتاج مزداد لسائل أنفي يحوي الأسسات واليوزينيات. الإمراض مماثل للربو مع وسائط التهابية متحررة من الخلايا البدينة. آليات الجلوبولين المناعي E مكتنفة ويمكن كشف الجلوبولين المناعي E والجلوبولين المناعي G والجلوبولين المناعي A في الإفرازات الأنفية. وفي القليل من المرضى المصابين بحمى الكلأ المزمنة الوخيمة أو التهاب الأنف الحولي، فإن فرط تنسج المخاطية قد يؤدي لتشكيل سلائل (Polyps) لكن حالات قليلة فقط من السلائل الأنفية تكون ناجمة عن سبب أرجي.

التشخيص التفريقي لالتهاب الأنف الأرجي هو التهاب الأنف المحرك الوعائي (Vasomotor). وهي حالة غير فصلية حيث لا يكون هناك حكة، مع يوزينيات قليلة

في سائل الأنف ومستويات سوية من الجلوبولين المناعي E المصلي. وعلى عكس التهاب الأنف الأرجي، تكون استجابته ضعيفة للصوديوم جروموجليكات الأنفي. قد يكون التهاب الأنف غير الأرجي المزمن هو المكافئ الأنفي للربو مجهول السبب.

يكون الصوديوم جروموجليكات الموضعي والكورتيكوستيرويدات داخل الأنف معالجة اتقائية فعالة في أغلب المرضى المصابين بالتهاب الأنف الأرجي. يؤدي الاستعمال المطول لمزيلات الاحتقان الأنفي إلى التهاب أنف ارتدادي عندما توقف المعالجة ـ التهاب الأنف الدوائي. قد تكون هناك حاجة لمضادات الهيستامين الموضعية أو الفموية لتفريج الأعراض المزعجة. وفي المرضى ذوي الأعراض الوخيمة التي لا تتم السيطرة عليها بالمداواة المضادة للأرج، فقد تكون إزالة التحسس (العلاج المناعي النوعي للمستضد) لطلع العشب أو فراء القطط فعالاً. إن اختيار المرضى حرج ويجب أن يتم إجراء العلاج المناعي من قبل أخصائي خبير في قسم مزود بكل تسهيلات الإنعاش بسبب خطر التأق (انظر الجدول 4-4).

(الحالة 4-6) الربو الأرجي:

ظهرت الحالة في بنت تبلغ من العمر خمسة عشر عاماً بحدوث هجمة أزيز مطول أتت بشكل مفاجئ قبل 36 ساعة. كانت المريضة قد تعرضت لنوبات متعددة من التهاب القصبات الأزيزي عندما كانت طفلة وكذلك للإكزيمة عندما كانت رضيعة. لم تكن مدخنة. عانى والدها من حمى الكلأ لكن لم يكن هناك تاريخ عائلي للربو. لدى الفحص كانت متعبة وبحالة غير جيدة مع معدل تنفسي سريع وتسرع القلب (140/دقيقة). كان هناك غطائط (Rhonchi) زفيرية ثنائية الجانب لدى تسمع الصدر. أظهرت الاستقصاءات سواء الهيموجلوبين لكن تعداد الكريات البيضاء كان مرتفعاً (14 x $(10)^9$لتر). حوى البلغم لديها العديد من اليوزينيات. كانت أشعة الصدر سوية لكن اختبارات وظائف الرئة أظهرت انسداداً قابلاً للعكس في السبل الهوائية. أظهرت الاختبارات الجلدية تفاعلاً عاجلاً لستة مستضدات شائعة. كان التشخيص الإكلينيكي الربو وأوحى التاريخ العائلي والاختبارات الجلدية أن ذلك كان ربواً أرجياً. استمرت المريضة بالمعاناة من هجمات نوبية من الربو، رغم أنها كانت مسيطراً عليها إلى حد ما بالستيرويدات الاستنشاقية الاتقائية والمنبهات الأدرينالية بيتا 2 (سالبوتامول) .

2-6-4 الربو (Asthma):

الربو متلازمة ذات مظاهر رئيسية ثلاثة:

1- انسداد السبل التنفسية المتعمم ولكن القابل للعكس.

2- فرط الاستجابة القصبية.

3- التهاب السبل التنفسية.

ينشأ كنتيجة للتآثر المركب بين الجينات المتعددة والعوامل البيئية (الجدول 4-5) ولا يمكن إيضاحه على أساس تحريض الخلايا البدينة المتوسط بالجلوبولين المناعي E فحسب. ورغم أن ليس كل الحالات أرجية المنشأ (الجدول 4-6)، فإن أغلب الحالات تحدث في مرضى يبدون فرط تحسس عاجل لمستأرجات بيئية مميزة كما في (الحالة 4-6). وهي حالة شائعة تصيب 4-10٪ من السكان في المملكة المتحدة. إن انتشار و وخامة الربو آخذين بالازدياد وكذلك عدد الوفيات سنوياً. ورغم الوعي الصحي حول مخاطر الربو و المجال الفعال من المعالجات، فإن حوالي 2000 مصاب بالربو يتوفون سنوياً بعد هجمة وخيمة.

الربو عائلي وتؤهب العديد من المواضع الجينية للمرض. إن الجلوبولين المناعي E الكلي، إنتاج الجلوبولين المناعي E النوعي وفرط الفعالية القصبية كل ما سبق يخضع لدرجة ما من التحكم الجيني (انظر القسم 4-3). الربو أقل شيوعاً فيمن يترعرعون في عائلات كبيرة العدد، وربما بسبب أن انتقال العداوى الڤيروسية أو الجرثومية من الأقران الكبار يؤدي لتنبيه تفضيلي للمفاويات التائية المساعدة 1 على اللمفاويات التائية المساعدة 2، مما ينقص التحسس الأرجي.

تلعب الخلايا المتغصنة في السبل التنفسية دوراً حيوياً في إمراض الربو. توجه هذه الخلايا المقدمة للمستضد المحترفة تطور اللمفاويات التائية نحو سبيل الخلايا التائية المساعدة 2 عبر التآثر بين جزيء التفريق العنقودي CD28على الخلايا التائية و B7 على الخلايا المتغصنة (انظر الشكل 1-14) وإفرازها السيتوكينات (خاصة الإنترلوكين 1 و 12). تم تمييز الخلايا التائية المحسَسة في الخزعات القصبية وسائل الغسيل القصبي السنخي من الأفراد المصابين بالربو. وقد أنتجت نسائل نوعية للمستضد مشابهة للخلايا التائية المساعدة 2، والتي تفرز

بشكل تفضيلي الإنترلوكينات 3، 4، 5، 13، وعامل نخر الورم ألفا والعامل المنبه لمستعمرات المحببات ـ البلاعم (الشكل 4-4) يؤثر الإنترلوكين 3، 5 والعامل المنبه لمستعمرات المحببات ـ البلاعم على تطور اليوزينيات، والنضج، والتفعيل والبقيا بينما تكون الإنترلوكينات 4، 5، 13 وعامل نخر الورم هامة في التنظيم الصاعد لجزيء التصاق الخلية البيضاء ـ البطانية الذي يدعى VCAM-1 (جزيء التصاق الخلية الوعائية 1) (انظر الفصل الأول). والذي يمكّن العدلات، الوحيدات واليوزينيات من الالتصاق إلى بطانة الوعاء قبل الهجرة إلى الأنسجة.

(الجدول 4-5): بعض العوامل المرسبة في الربو

1- **عوامل مستضدية نوعية:**

* فصلية: الطلع ـ العشب: (الشيلم Rye، عصوية المروج Timothy، الرجيدة Ragweed في الولايات المتحدة الأمريكية)

ـ الأشجار: البتولا (Birch)

* حولية: سوس غبار المنزل

فراء الحيوانات (الكلاب، القطط)

الريش

أبواغ الفطريات (الرشاشية)

المستضدات المهنية ـ المنظفات، المعادن.

2- **عوامل غير نوعية للمستضد:**

* العداوى

* المخرشات: التدخين

الدخائن

جزيئات ماسورة العادم الديزل

ثاني أكسيد الكبريت

بعض الأطعمة المتناولة والحافظات

* تبريد السبل الهوائية: التمرين

حرارة الهواء البارد

* الكرب الانفعالي

تعزّز الإنترلوكينات 4 و 13 المنتجة من قبل الخلايا التائية المساعدة 2، اللمفاويات البائية لكي تغير إلى تخليق الجلوبولين المناعي E. يحتاج التأشير الفعال أيضاً ارتباط مجموعة ثانية من الجزيئات المنبهة المساعدة CD40 على الخلايا البائية ولجين CD40 على الخلايا التائية (انظر الشكل 1-16).

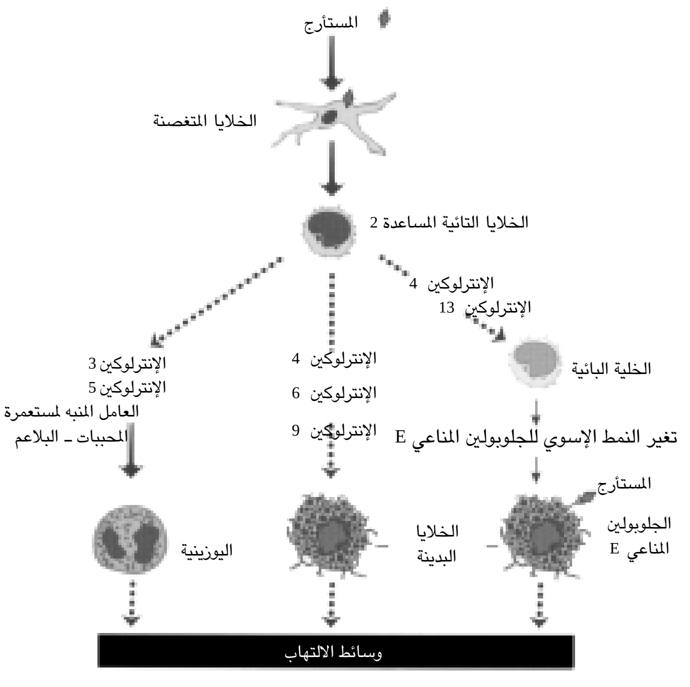
(الجدول 4-6): مظاهر الربو

	الأرجي	مجهول السبب	أخرى
النسبة الكلية للربويين	٪60	٪30	٪10
العمر عند الحدوث	الطفولة	> 40 سنة الطفولة	مختلف
الأمراض التأتبية الأخرى	شائع	غير معتاد	غير معتاد
التاريخ العائلي	إيجابي	سلبي	سلبي
الأسباب	فصلي (مثال: الطلع) حولي (مثال: السوس) مهني (مثال: ثنائي أيزوسيانات التولين) يثبت غالباً في حياة البالغ	غير معروف	الرشاشية السرطاوي السرطانة الأسبرين
المآل	٪30 الوفيات نادرة	العديد يصبحون مزمنين تحدث الوفاة	متباين

عندما يتعرض مريض الربو إلى المستضد ذي العلاقة، يمكن أن يحدث التعرف المناعي عبر كلا مستقبلة الخلية التائية والجلوبولين المناعي E المرتبط إلى الخلايا البدينة (الشكل 4-4). يحدد تواتر التعرض للمستضد فيما إذا كانت

الاستجابة انسداداً حاداً قابلاً للعكس في السبل التنفسية لوحده أو استجابة أرجية مزمنة مع فرط استجابة قصبية. في حالة التعرض المستضدي المفرد، تكون الأعراض ناجمة عن تحرر الوسائط مسبقة التشكل والحديثة التولد المتحررة من الخلايا البدينة كما تم وصفه في (القسم 4-2).

عندما تصاب خلايا السبل التنفسية الظهارية بالالتهاب ويتم تفعيلها فإنها تولد أيضاً الإنترلوكين 8 و RANTES وتجلب المزيد من الارتشاح باليوزينيات (الإطار 4-2 ، والشكل 4-5).



(الشكل 4-4): السيتوكينات الرئيسية المتهمة في التهاب المسالك الهوائية

(الإطار 4-2): أسباب الارتشاح باليوزينيات في التعرض المزمن للمستأرج

* التنظيم الصاعد لـ VCAM-1 (جزيء التصاق الخلية الوعائية 1) مما يمكن من استجلاب اليوزينيات

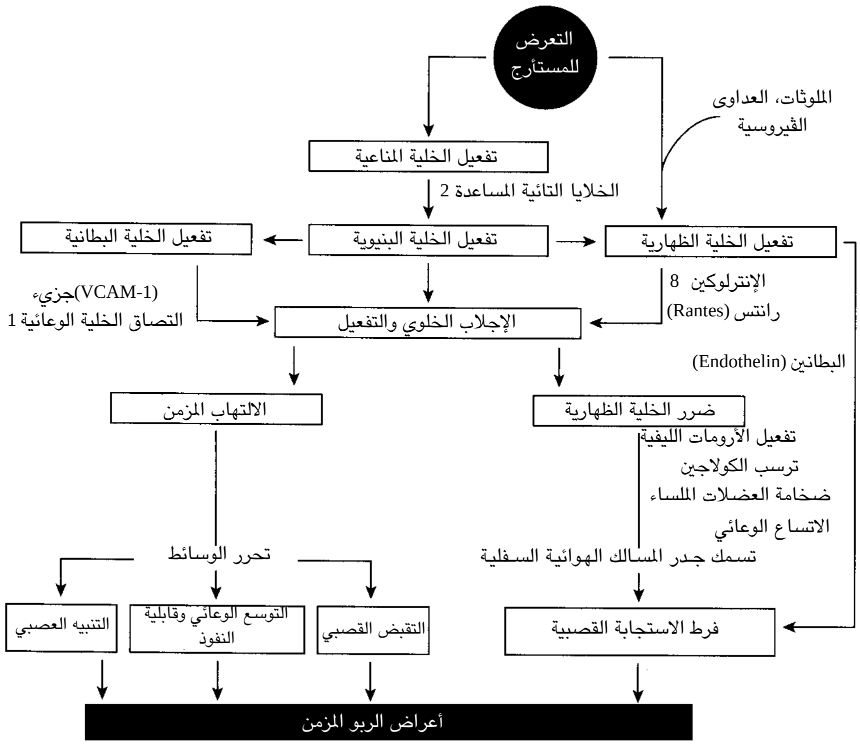
* النضج وازدياد البقيا المتوسط بالإنترلوكينات 3-5 والعامل المنبه لمستعمرة البلاعم ـ المحببات (GM-CSF).

* هجرة اليوزينيات الانتقائية المحرضة بالإنترلوكين 8 و RANTES.

تتضمن التغيرات الباثولوجية في الربو انسلاخ الخلايا الظهارية، التليف تحت الظهارية، وذمة المخاطية وضخامة وفرط تنسج العضلات الملساء. هناك أيضاً ثخانة في الغشاء القاعدي وارتشاحاً خلوياً باليوزينيات والخلايا وحيدة النواة في المخاطية القصبية (انظر الإطار 4-2). يشاهد ازدياد مستويات السيتوكينات سليفة مولدة الألياف القوية في الخزعات القصبية من الأشخاص الربويين مما يدعم النظرة بأن التحرر المزمن لهذه الجزيئات يسهم في التغيرات البنيوية في المسالك الهوائية في الربو (الشكل 4-5).

إن تشخيص الربو إكلينيكي ولكنه قد لا يكون واضحاً دائماً. يجب فحص أي بلغم لتحري الخلايا والمرضات لأن العديد من الهجمات ترسب بالعدوى. قد يكون هناك فرط اليوزينيات في البلغم أو الدم. تظهر اختبارات وظيفة الرئة نقصاً في حجم الزفير القسري (FEV1)، قابلاً للعكس باستعمال الموسعات القصبية وهذا هو الاختبار التشخيصي الأساسي.

لا تفيد الاختبارات المختبرية مثل مستوى الجلوبولين المناعي E المصلي الكلي في تمييز المصابين بالربو الأرجي عن المصابين بالربو مجهول السبب. يتطور الربو في 20٪ من الأطفال المصابين بالتهاب القصبات الأزيزي في النهاية. يملك هؤلاء الأطفال مستويات مرتفعة من الجلوبولين المناعي E ولكن ذلك متنبئ غير كافي لكي يكون ذو قيمة إكلينيكية تشخيصية. ليس هناك دليل على أن الاستعمال الروتيني لاختبارات الممتز الأرجي الإشعاعي(Radioallergosorbent tests;RASTs) لتمييز المستضدات المشكوك في إمكانية إحداثها للأرج المستنشق، تضيف أي شيء إلى تاريخ مرضي مأخوذ بعناية والاستعمال الحكيم للاختبارات الجلدية.



(الشكل 4-5): تطور التهاب المسالك الهوائية وفرط الاستجابة القصبية في الربو المزمن

التحدي القصبي اختبار هام للربو المهني، فهو لا يثبت القابلية للعكس (Reversibility) لانسداد المسالك الهوائية فحسب ولكنه يشير أيضاً أياً من المستضدات الاستنشاقية سوف يحرض الربو. يتسبب التحدي القصبي غالباً في تقبض قصبي عاجل (خلال عشرة دقائق) وتفاعل طور آجل. يمتلك مثل هذا التحدي اختطارات أكيدة ولا يتم إجراؤه إلا في مراكز مختصة.

إن تجنب العوامل المرسبة (انظر الجدول 4-5) هام في المرضى المصابين بالربو الناجم عن المستأرجات داخل المنزل مثل السوس، القطط والكلاب ولكن هذه

المستأرجات تملك مميزات دينميات هوائية (Aerodynamic) مختلفة. مستأرجات السوس موجودة كجزيئات ضخمة في حشيات الفراش والمفروشات الطرية ولكنها لا تصبح محمولة بالهواء إلا بعد الفوضى الحركية الشديدة وتستقر بسرعة. وبالمقابل، فإن حوالي 20٪ من مستأرجات القطط والكلاب تترافق بجزيئات صغيرة تبقى محمولة بالهواء بعد الفوضى الحركية لفترات طويلة. لا يكون المصابين بالأرج لغبار السوس مدركين للعلاقة بين التعرض للسوس والربو لأن هذا التعرض منخفض الدرجة في الغالب ومقتصر على الليل في الفراش. بالمقابل، فإن المرضى المصابين بالأرج للقطط أو الكلاب تتطور أعراضهم خلال دقائق من التعرض بسبب استنشاق كميات كبيرة من مستأرجات القطط أو الكلاب سهلة الاستنشاق (كما في التهاب الأنف الأرجي ـ الحالة 4-5). وحتى بعد إزالة القط أو الكلب نهائياً من المنزل، فإن الأمر قد يستغرق 6-12 شهر قبل انخفاض التركيزات الهائلة للمستأرجات في المنزل إلى المقادير السوية. إن السبيل الوحيد الأكثر فعالية للسيطرة على مستويات مستأرجات السوس هو تغليف الفراش، والوسادة والأغطية المحشوة بأغطية لا تستطيع مستأرجات السوس اختراقها وهذا ينقص مستويات مستأرجات السوس بمقدار 100 ضعف.

رغم أن المعالجة فعالة عادة و لكنها ملطفة بشكل كبير لأنه ليس هناك سبيل لتصحيح العيب الأساسي بشكل نهائي. الموسعات القصبية (ناهضات المستقبلات الأدرينية بيتا 2) جيدة لتخفيف التشنج القصبي ولكنها لا تثبط الآليات الأخرى التي تنتج فرط استجابة المسالك الهوائية. تنظم الستيرويدات بشكل هابط إنتاج السيتوكينات سليفة الالتهابية وخاصة تلك المتحررة من قبل الخلايا التائية المساعدة 2 والخلايا الظهارية المفعلة. أنقص استعمال الستيرويدات الاستنشاقية القوية الفعالة موضعياً الحاجة للستيرويدات المجموعية ما عدا للسيطرة على الهجمات الوخيمة أو في المرضى المصابين بالربو المزمن الوخيم. ظهر مؤخراً أن مناهضات مستقبلات اللوكوترين فعالة كعلاج مضاف في الربويين الذين تكون السيطرة على مرضهم ضعيفة بالمعالجة القياسية. وكذلك فإن السيكلوسبورين (Cyclosporin)

ذو فائدة أيضاً في الربو المزمن الوخيم غير المحتمل، مما يوضح أهمية الخلايا التائية في إمراض الربو. يحصر كروموجليكات الصوديوم تحرر الوسائط من الخلايا البدينة المحسسة المتحداة بواسطة المستضد و يحصر أيضاً التقبض القصبي المحرض بالتمرين والتعرض للغازات المخرشة. تهدف المعالجة إلى إنقاص الالتهاب في المسالك الهوائية ويجب أن تكون اتقائية أكثر من كونها أعراضية.

7-4 الأرج الغذائي وعدم التحمل:

إن الأرج الغذائي موجود بلا شك ولكن المزاعم المبالغ فيها بأن منظومة واسعة من الأعراض ناجمة عن الأرج للأغذية قد سبب بعض التشويش في الموضوع. وأحد أسباب هذا التشويش يكمن في التعريف السيئ للمسميات. هناك العديد من فئات التفاعلات الضائرة للأغذية ـ مناعية، كيميائية حيوية (سمية)، ونفسية (الحماس والكره للطعام) ـ يمكن أن تؤدي لأعراض معدية معوية، تنفسية، جلدية و حتى عصبية. لا يمكن اعتبار التفاعل الضائر مناعياً إلا أن يتوفر البرهان على وجود آلية متواسطة مناعياً. يجب استعمال تعبير عدم التحمل الغذائي لوصف كل التفاعلات غير السوية القابلة للتجدد للغذاء عندما تكون الآلية المسببة مجهولة (الجدول 4-7). يجب استعمال تعبير الأمراض الأرجية الغذائية عندما يثبت أن التفاعل الشاذ متوسط مناعياً. إذا كانت الآلية المكتنفة غير مناعية فالأفضل أن تدعى الاستجابة الضائرة بالتحساس الذاتي (Idiosyncrasy) الغذائي وعلى سبيل المثال، فإن المريض المصاب بداء السبيل المراري الذي لا يستطيع تحمل الوجبات الدهنية ليس مصاباً بالأرج للدهون. إن الاعتقاد الشعبي لدى المرضى بأن عللهم مسببة عن الغذاء أكبر بعشر مرات من الانتشار المثبت لعدم التحمل الغذائي.

(الحالة 4-7) أرج لبن البقر:

كان سمير قد ولد بتمام الحمل بعد حمل سوي و كان وزنه 3.4 كيلوجرام. كان قد أُرضع ثديياً، أُدخل المستشفى في عمر أربعة أسابيع بسبب تاريخ مدته يومين من هجمات الصراخ، وليونة البراز والنزف الشرجي. وُضِعَ التشخيص المبدئي للانغلاف لكن حقنة الباريوم كانت سوية. عولج الرضيع بشكل محافظ وتحسن بشكل ثابت ولكن وبعد ثلاثة أيام من خروجه من المستشفى رجعت أعراضه مع حدوث بقع من الإكزيمة على ذراعيه وجذعه. ولدى السؤال التفصيلي اكتشف وجود تاريخ عائلي قوي للإكزيمة التأتبية والربو. واتضح أيضاً أن زائرة صحية أخبرت والدة سمير أن لبنها كان سيئ النوعية ونصحتها بإكمال كل رضعة بلبن البقر. وقد اتبعت والدته هذه النصيحة منذ أن كان عمر سمير أسبوعين.

لدى استقصاء سمير في عمر الستة أسابيع، كانت فعالية الديسكاريداز (Disaccharidase) لديه ضمن الحدود السوية. كانت هناك إيجابية قوية لأضداد نوعية من الجلوبولين المناعي E ضد لبن البقر باختبار RAST (اختبارات الممتز الأرجي الإشعاعي) (انظر الفصل التاسع عشر). عادت والدته إلى الإرضاع الثديي حصراً وألغت منتجات اللبن من قوتها، لاستبعاد أي احتمال لإفراز مستضدات لبن البقر في لبن ثديها. تحسنت الإكزيمة خلال 2-3 يوم وتوقفت هجمات الصراخ. وعندما أعادت الأم لبن البقر عمداً إلى قوتها عادت الإكزيمة والصراخ. إن سمير حالياً في عمر الستة أشهر وينمو بشكل جيد. تم الفطام بشكل تدريجي في عمر خمسة أشهر ولكن منتجات اللبن كانت لا زالت مستبعدة. كان التشخيص النهائي أرج لبن البقر.

(الحالة 4-8) الأرج للجوز (Nut):

أُدخلت تلميذة تبلغ من العمر خمسة عشر عاماً المستشفى بشكل إسعافي أثناء الإجازة. كان والداها يعتقدان أن لديها أرجاً للجوز. في عمر خمس سنوات أصيبت بالقيء بعد دقيقة واحدة من تناول إصبع من الشوكولاته الحاوية على الجوز. وبعد ثلاث سنوات تطور لديها وذمة وعائية ملحوظة في الوجه، الشفاه واللسان تلاها ضيق في الحلق وقيء وحدث ذلك خلال 2-3 دقائق بعد أن قرر أحد أصدقاء أخيها تجربة حالتها الأرجية بوضع الفول السوداني في فمها وأحكم إغلاق فكيها. حدثت لديها هجمات أقل وخامة بعد التناول الساهي للبندق واللوز. وبشكلٍ تالٍ تجنبت الفول السوداني والجوز ما أمكن.

حدث الدخول الإسعافي للمستشفى بعد لعقة واحدة من آيس كريم الفانيليا، فخلال ثوان تطورت لديها وذمة وعائية في الشفاه واللسان، وصعوبة في التنفس وشعرت بخفة الرأس. وبعد طلب الإسعاف تم حقنها بالأدرينالين عضلياً والهيدروكورتيزون وريدياً من قبل المسعفين وأدخلت المستشفى تلك الليلة. تعافت بسرعة وبدون مشاكل. تذكر والداها لاحقاً أن مغرفة واحدة استعملت من قبل البائع لإعداد كل نكهات الآيس كريم، وكان الزبون السابق للمريضة قد طلب آيس كريم بنكهة الجوز.

لدى الاستقصاء، كان لديها الدرجة السادسة من اختبار RAST (انظر الفصل التاسع عشر) للجوز مع تفاعلية جديرة بالاعتبار ولكنها أقل (درجة ثانية) للبندق، اللوز والجوز البرازيلي. كانت أيضاً تأتبية مع إيجابية قوية لـ RASTs لطلع العشب (درجة رابعة) وفراء القطط (درجة ثالثة).

تألفت معالجة أرجها للجوز من النصح بالتجنب المطلق للفول السوداني والجوز، مع الانتباه الخاص للجوز المخبأ في الطعام. نُصحت بارتداء سوار طبي منذر لتنبيه العاملين في الإسعاف حول احتمال الوهط المفاجئ. وأن تحمل معها دائماً شكلاً ذاتي الحقن من الأدرينالين. ليس هناك مجال لإزالة التحسس في مرضى الأرج للفول السوداني.

(الجدول 4-7): التفاعلات الضائرة للأغذية

الولع الغذائي	أعراض قابلة للتكرار عند التحدي		متواسط مناعياً
الكره النفسي	التحدي المفتوح	التحدي الأعمى	
عدم التحمل الغذائي	–	–	–
(الآلية مجهولة)	+	–	–
الأرج الغذائي	+	+	؟
(الآلية مناعية)	+	+	+
التحساس الذاتي للغذاء	+	+	–

4-7-1 الأرج الغذائي وعدم التحمل:

عدم التحمل الغذائي مشكلة شائعة نسبياً في الطفولة. خاصة في السنة الأولى من الحياة. تتجلى ثلاثة أربا ع الحالات بأعراض معدية معوية آنية (الشكل 4-6). وعلى كل حال فإن بعض المتلازمات الإكلينيكية لعدم التحمل الغذائي في الأطفال أكثر شيوعاً من غيرها (الجدول 4-8) ويجب اعتبار عدم التحمل الغذائي سبباً نادراً أو غير مثبت لأعراض معينة تحدث في مقرات بعيدة عن المعي مثل اضطرابات نقص الانتباه، التهاب المفاصل أو سلس البول. إن أولئك الأطفال الذين استفادوا بشكل واضح من المنابلة القوتية (Diet Mainpulation) في بعض التقارير كانوا من مجموعات منتقاة. في عدم التحمل الغذائي المثبت بالتحدي المعمى يكون غذاء واحد (الأكثر شيوعاً لبن البقر) مسؤولاً عن أقل من نصف الحالات.

أصبح الأرج للفول السوداني شائعاً أكثر فأكثر (الجدول 4-9) وأغلب المرضى تأتبيين. قد تسبب كمية ضئيلة من مستضد الفول السوداني تفاعلاً مهدداً للحياة كما في (الحالة 4-8). ولذلك فإن التجنب حيوي ولكنه صعب التحقيق لأن الجوز (والفول السوداني) واسع الانتشار ومخفي على الغالب في أغذية غير معرّفة بشكل كاف.

(الجدول 4-8): المتلازمات الإكلينيكية لعدم التحمل الغذائي في الأطفال

شائع	مهم أحياناً	غير معتاد	نادر
ـ الوذمة الوعائية العصبية الحادة/الشرى في الرضع دون عمر السنة ـ الحمامى المحيطة بالفم ـ الرضع التأتبيين المصابين بأمراض معدية معوية ـ التهاب القولون الرضيعي	ـ الإكزيمة التأتبية في الرضع دون عمر السنة	ـ الإكزيمة التأتبية في الأطفال فوق عمر السنة ـ الشرى المزمن ـ البراز اللين ـ الشقيقة	ـ الربو

تتهم أغلب التقارير حول عدم التحمل الغذائي المثبت في البالغين الجوز، اللبن، البيض، السمك، القمح والشوكولاته. هناك آليات عديدة للتفاعلات الضائرة للأغذية أكثر من التفاعلات المناعية. وتتضمن تأثيرات مخرشة، سمية، دوائية أو استقلابية للأغذية، أو عوز الإنزيمات أو حتى تحرير مواد منتجة عن تخمر بقايا الطعام في المعي. وعلى سبيل المثال، تحوي بعض الأغذية مواد فعالة دوائياً (مثل التيرامين أو الفينيل إيثيلامين) التي قد تعمل بشكل مباشر على الأوعية الدموية في الأشخاص الحساسين لكي تنتج أعراضاً مثل الشقيقة.

(الجدول 4-9): النقاط الرئيسية حول الأرج للفول السوداني

* الفول السوداني من البقوليات، وهو مختلف من الناحية النباتية عن الجوز.
* يترافق الأرج للفول السوداني مع ازدياد اختطار الأرج لجوز الأشجار.
* السبب الأكثر شيوعاً للتأق المميت أو القريب من المميت المعزو للأغذية في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة.
* يصيب 1٪ من الأطفال لكنه أكثر شيوعاً بنحو 7 مرات في أشقاء المصابين بالأرج للفول السوداني.
* مشكلة مدى الحياة، تبدأ في الطفولة الباكرة (أقل من سبع سنوات).
* لا يزول الأرج للفول السوداني في معظم المرضى.
* ينتج تنسيل الخلايا التائية من المرضى مستويات مرتفعة من الإنترلوكين 4 ومستويات منخفضة من الإنترفيرون جاما ـ متوافق مع بروفيل الخلايا التائية المساعدة 2.
* إزالة التحسس غير ملائمة.

وعلى كل حال، فإن آثاراً ضئيلة من الأدوية أو المضادات الحيوية (مثل: البنسلين في لبن البقر المعالج بالبنسلين)، الأغذية الغنية بالساليسيلات الطبيعية (مثل: الفواكه والخضار)، الإضافات الغذائية (مثل الجلوتامات أحادية الصوديوم Monosodium glutamate)، العوامل الملونة (مثل التارترازين Tartrazine) أو الحافظات (مثل حمض البنزويك) تستطيع أيضاً أن تسبب أعراضاً في الأشخاص المستعدين بآليات لم تفهم بشكل جيد، ولكنها قد تكون ناجمة عن التأثيرات المباشرة على الخلايا البدينة وليست آليات مناعية. فالساليسيلات، على سبيل المثال، تثبط تخليق البروستاجلاندينات وقد تسبب تحرر وسائط الخلايا البدينة.

(الحالة 4-9) هل هذا أرج غذائي؟

تظاهرت الحالة لدى امرأة تبلغ من العمر ثمانية وثلاثين عاماً بتاريخ مرضي مدته سنتين من الانتفاخ البطني، الآلام البطنية الماعصة والبراز اللين. حدثت الحالات كل 7-10 أيام ولكنها كانت تستمر لمدة 2-3 ساعات فقط. حدثت هجمة واحدة بعد حوالي ثماني ساعات من وجبة من العجائن (الباستا) في مطعم محلي وقادها ذلك للاعتقاد أن أعراضها كانت متعلقة بالغذاء. استبعدت في البدء المنتجات ذات الأساس القمحي من قوتها ومن ثم وبسبب استمرار الهجمات استبعدت منتجات الألبان أيضاً. أُحيلت إلى أخصائي الجهاز الهضمي وتم استقصاؤها بشكل موسع: بالتنظير المعدي الاثنا عشري، خزعة الاثنا عشري، وجبة الباريوم، تنظير القولون واختبارات وظيفة البنكرياس وكل ما سبق كان سوياً. استمرت بالاعتقاد أن أعراضها كانت متعلقة بالغذاء: الآلام العضلية المبهمة، الصداع، ضعف التركيز والتعب؛ حيث عزتها إلى أنواع أخرى من الأطعمة والتي استبعدتها أيضاً من قوتها. أحيلت إلى عيادة الأرج لإجراء استقصاءات أخرى.

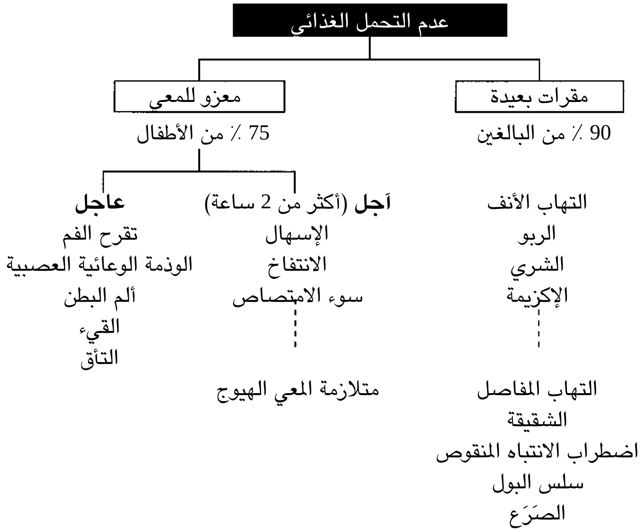
أظهر الفحص الإكلينيكي امرأة ناقصة التغذية بدون موجودات شاذة أخرى. وبما أن ذلك كان رأياً ثانياً فقد أجري مجال موسع من الاختبارات. كان الهيموجلوبين وسرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) سويين. كانت الجلوبولينات المناعية المصلية سوية وكان الجلوبولين المناعي المصليات E 8 وحدة دولية/ مل فقط. لم يمكن كشف أضداد للإندوميزيوم أو الجليادين (انظر الفصل التاسع عشر). وأثناء انتظارها لموعد العيادة الخارجية،استجابت لإعلان في الجريدة وأرسلت القصاصات (والنقود) لتحليل «أرج الغذاء» لديها. أدرج التقرير 24 نوعاً من الأغذية التي كانت مصابة بالأرج لها وكذلك الماء وغازات بحر الشمال. وبين الأغذية المدرجة كان هناك أغذية كانت تشعر بأنها قادرة على تحملها سابقاً. وهكذا أصبح قوتها محدداً بازدياد. أظهر تقييم خبير التغذية أن قوتها كان غير سليم من الناحية التغذوية مع المدخول المنقوص من البروتين، الدهن والڤيتامينات المنحلة بالدهن والعناصر الزهيدة المقدار (Trace elements). كان التشخيص كره الغذاء النفسي (Food aversion) ومتلازمة القولون الهيوج. كانت معارضة لقبول هذا التشخيص وسألت طبيبها الممارس أن يحولها إلى أخصائي آخر.

2-7-4 تشخيص الأرج وعدم التحمل الغذائي:

يعتمد التشخيص على تاريخ إكلينيكي مأخوذ بعناية وعلى فحص شامل لاستبعاد أسباب أخرى (قد تكون أكثر احتمالاً) لأعراض المريض مثل الولع (Fad) الغذائي وحالات القلق. تشكل أقوات الإزالة والتحدي أساس تشخيص داء الأرج الغذائي. يجب مراقبة التحدي الغذائي بعناية و إجراؤه في ظروف مزدوجة التعمية.

لا يوجد اختبار مختبري مشخص. إن اختبارات فرط التحسس العاجل الجلدية و أضداد الجلوبولين المناعي E النوعية للمستضد (RAST) (اختبارات الممتز الأرجي الإشعاعي) تميز بعض المستضدات فقط حتى مع وجود تاريخ إيجابي قوي. لا يعطي إلا ثلث المرضى الذين لديهم تاريخ واضح من عدم تحمل البيض، أو السمك أو الجوز تفاعلات جلدية ونتائج RAST إيجابية، وأغلب من لديهم عدم تحمل اللبن لا يبدون ذلك. إن اختبار الدم السلبي لأضداد الجلوبولين المناعي E ليس برهاناً على غياب الأرج الغذائي. وبالعكس فإن نتيجة اختبار RAST قد تكون إيجابية في مريض قادر على تحمل الطعام لدى سؤاله عن ذلك. إن اختبار دم أو جلد مريض ما لا يعكس بوضوح دائماً ماذا يجري على مستوى مخاطية المعي.

الاختبارات الأخرى مضللة في أحسن الأحوال وفي أسوأها خطيرة. الإجراء التشخيصي الرئيسي المستعمل من قبل اختصاصيي الإيكولوجيا الإكلينيكيين هو تحريض الأعراض بإعطاء خلاصات من المواد المختبرة في الأدمة أو تحت اللسان. وعندما تقيم في ظروف عمياء مزدوجة فإن هذه الطريقة تفتقد الصحة. يبدو أن التواتر المرتفع للاستجابات الإيجابية للخلاصات ناجم عن الإيحاء والصدفة. لم يتم اختبار العديد من الطرق الأخرى بما فيها تحليل الشعر بشكل موضوعي وهي أكثر ما تكون معتمدة على السذاجة والاعتقاد من أن تكون طباً معتمداً على أساس القرائن. وجدت دراسة لخمس عيادات تجارية لاختبار الأرج في المملكة المتحدة (أجريت من قبل رابطة المستهلكين) أن هذه العيادات لا تميز بشكل معول عليه الأرج الغذائي في المرضى المعروف وجود هذا الأرج لديهم. وهي تعطي نتائج مختلفة لعينات مزدوجة من نفس المريض، وهي على الغالب تعطي نصائح قوتية مشكوك فيها ومفعمة بالاختطار.



(الشكل 4-6):الطيف الإكلينيكي المظنون لعدم التحمل الغذائي

حجر الزاوية في المعالجة هو التعرف على الغذاء المسبب واستبعاده من القوت. يعرف بعض المرضى أن غذاء معيناً مثل الفول السوداني، ينتج أعراضهم بشكل منتظم، وهذا الغذاء يمكن تجنبه (الإزالة القوتية البسيطة). يتم استبعاد أغذية معينة بشكل تجريبي لأنها تُتَهم بشكل متواتر في هذا الشكل من الأرج الغذائي مثل اللبن والبيض في الإكزيمة التأتبية الرضيعية. قد تحتاج ندرة من المرضى الذين يبدون عدم تحمل لمجال واسع من الأغذية إلى قوت شديد التحديد (القوت قليل الأغذية [Few food] أو قليل المستضدات [Oligoantigenic]). هناك اختطارات متعددة للاستثناء القوتي: العوز التغذوي، الكلفة، اضطراب نمط الحياة والعواقب النفسية. إذا تحسنت الأعراض يمكن إعادة تناول الغذاء المستبعد في مرة من المرات. هذا الإجراء تشخيصي ولكن الحذر أساسي لأن التأق قد يحدث لدى إعادة التناول. إن عدم وجود اختبارات موضوعية يجعل بعض الآباء يصرون على أن أولادهم يعانون من أرج غذائي ويطبقون قوتاً معوزاً من الناحية التغذوية وهذه الحالة تدعى متلازمة مونشاوسن بالوكالة (Munchausen’s syndrome by proxy).

8-4 الداء الجلدي والأرج:

(الحالة 4-10) الشرى المزمن والوذمة الوعائية العصبية:

تظاهرت الحالة في نجار يبلغ من العمر خمسة وعشرين عاماً بتاريخ مرضي مدته اثنا عشر شهراً من طفح قراصي (شروي) حاك بشدة على صدره وظهره. كانت الآفات تظهر بشكل مفاجئ ومن ثم تختفي خلال 6-12 ساعة. وتحل محلها آفات جديدة في مقرات أخرى. اختلفت الآفات من ناحية الحجم من ملليمترات قليلة إلى عدة سنتيمترات. حدثت الآفات مرتين أو ثلاثة كل أسبوع. بالإضافة إلى أنه عانى من أربع نوبات من تورم مفاجئ للشفاه استغرق 48 ساعة لكي يخمد. وقال أنه بدا كمن أصيب بلكمة. لم يكن المريض مدركاً لأية عوامل محرضة ولم يكن هناك تاريخ شخصي أو عائلي للتأتب. كانت صحته العامة ممتازة ولم يكن يتناول أية أدوية. لدى الفحص تكونت الآفات من لطخ مرتفعة حمراء غير منتظمة وكان بعضها ذا مركز أبيض وكانت شروية بشكل وصفي. كان الفحص العام سوياً كلياً.

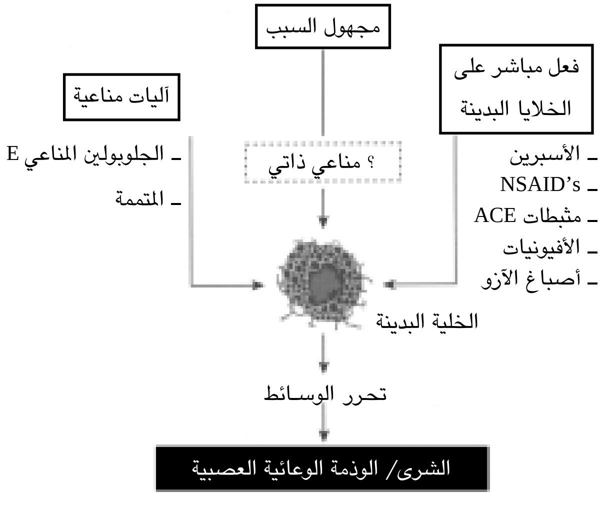
أظهرت الفحوص المختبرية سواء الهيموجلوبين وتعداد الكريات البيضاء. بدون وجود فرط اليوزينيات. كانت مستويات مكون المتممة الرابع ومثبط المكون الأول سوية، مما يستثني الوذمة الوعائية العصبية الوراثية (انظر الحالة 11-5).

لأن بعض الإضافات الغذائية قد تحرض الشرى و الوذمة الوعائية العصبية، تم إجراء التحدي بالتارترازين (مادة ملونة) وبنزوات الصوديوم (مادة حافظة غذائية) عن طريق الفم. ولم تسبب أي من المادتين حدوث آفات جديدة. تمت السيطرة بشكل جيد على الشرى بمضادات الهيستامين (سيتريزين Cetrizin) ولكنه كان رافضاً لتناول أي حبوب لفترة طويلة. وبعد ثلاثة سنوات كانت الآفات الشروية لديه لا زالت موجودة رغم أنها أقل وخامة، كما بقي السبب مجهولاً.

4-8-1 الشرى والوذمة الوعائية العصبية:

الشرى (Urticaria) علامة فيزيائية وليست مرضاً. يشير الشرى إلى نوبات عابرة من آفات محددة، وذمية، حمامية، حاكة ذات حواف مرتفعة. وهي تملك ذلك المظهر المميز بحيث يجعل تشخيصها الإكلينيكي سهلاً عادة. أما المهمة الصعبة فتتلخص في إيجاد السبب، لأن الاختبارات المختبرية غير مفيدة بشكل متواتر. ينتج الشرى عن التراكم الفجائي الموضعي للسوائل في الأدمة. أما الوذمة الوعائية العصبية فهي عملية مماثلة تحدث في الأدمة العميقة، النسيج تحت الجلد أو الأغشية المخاطية. يتشارك الشرى والوذمة الوعائية العصبية بشكل شائع.

يسبب أي ازدياد مفاجئ في النفوذية الوعائية العصبية (Neurovascular permiability) في الأدمة حدوث الشرى. قد تكون آليات مختلفة مسؤولة (الشكل 4-7)؛ بعضها مناعي لكن العديد ليست كذلك. يمكن أن تكون الخلايا البدينة في الأدمة مصدراً هاماً لهذه الوسائط الفعالة وعائياً.



(الشكل 4-7): آليات إنتاج الشرى

(NSAID's = الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية، ACE = الإنزيم المحول للأنجيوتنسين)

يمكن تصنيف الشرى إلى حاد ومزمن: الشرى الحاد قصير الأمد رغم أن السبب لا يميز إلا في 50٪ من الحالات فقط. تنجم النوبات عن تفاعل متواسط بالجلوبولين المناعي E لمستضدات خارجية مثل الغذاء وهو واضح عادة من التاريخ المرضي ويمكن إثباته باختبار الوخز الجلدي. يمكن أن تعزى الهجمات أيضاً لتناول الأدوية (الشكل 4-7) أو للعداوى الحادة.

يعرّف الشرى المزمن بشكل تقليدي بحدوث لويحات الشرى واسعة الانتشار بشكل يومي أو شبه يومي لمدة ستة أسابيع على الأقل. يصيب أكثر من 1 لكل 200 من السكان وقد يكون معيقاً جداً. يستعمل تعبير الشرى المزمن مجهول السبب عندما يًستبعد الشرى الفيزيائي والتهاب الأوعية الشروي. يترافق الشرى المزمن مجهول السبب والفيزيائي بشكل شائع في نفس المريض.

يتم تحريض الحكة واللويحات في المرضى المصابين بالشرى الفيزيائي بالمنبهات الفيزيائية مثل ضرب الجلد (كتوبية الجلد Dermographism)، الأجسام الباردة (شرى البرد)، التعرض للشمس (الشرى الشمسي)، الماء (الشرى مائي المنشأ) أو التمرين، الحرارة أو الانفعال (الشرى الكوليني).

يعتبر التهاب الأوعية الشروي (الإطار 4-3) من أمراض المركب المناعي مع أدلة هيستولوجية على التهاب الأوعية في الخزعة الجلدية. التشخيص مهم لأن المرضى قد يكون لديهم مرضاً مستبطناً مثل الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) والمعالجة تختلف.

(الإطار 4-3): التمييز الإكلينيكي لالتهاب الأوعية الشروي

* تكون اللويحات مئلامة (Tender) عادة و مؤلمة أكثر من كونها حادة.
* تستمر بشكل عام أكثر من 24 ساعة.
* تخمد مخلفة فرفرية أو تكدماً.
* تترافق غالباً مع مظاهر مجموعية مثل الحمى وألم المفاصل.

بناءً على التعريف، لا يمكن إيجاد سبب للشرى المزمن مجهول السبب. وعلى كل حال، فإن نسبة تصل إلى 30٪ من المرضى لديهم أضداداً ذاتية جائلة من نوع الجلوبولين المناعي G ترتبط إلى مستقبلات الجلوبولين المناعي E عالية الألفة (FcεRI) على الخلايا البدينة والأسسات وتحرض تحرر الوسائط. ليس واضحاً ما إذا كانت هذه الأضداد الذاتية ممراضة. يمكن أن يحرض الشرى المزمن بالإضافات الغذائية خاصة أصباغ الآزو والمواد الحافظة، أو بأدوية مختلفة بما في ذلك الأسبرين، الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية الأخرى، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين والأفيونيات (الشكل 4-7) لا تكتنف أضداد الجلوبولين المناعي E لهذه الأدوية.

معالجة الشرى المزمن تجريبية. الخطوة الواضحة هي تجنب العوامل المحرضة. العلاج الأساسي هو مضادات الهيستامين التي تنقص الحكة وتنقص تواتر ومدة بقاء اللويحات. يجب التزام الحذر لتجنب استعمال التيرفينادين (Terfenadine) أو الأستيميزول (Astemizol) بالاشتراك مع مثبطات السيتوكروم P450 والتي تشمل مضادات الفطريات من نوع الإميدازول (Imidazol) والمضادات الحيوية الماكروليدية (Macrolide) لتجنب احتمال حدوث اللانظميات القلبية. لا تستطب الستيرويدات المجموعية في الشرى المزمن بسبب الجرعات المرتفعة المحتاجة، تطور التحمل ومشاكل سمية الستيرويد. أما بالنسبة للمصابين بالداء الحرون الوخيم فإن فصادة البلازما، والجلوبولينات المناعية الوريدية والسيكلوسبورين قيد التقييم حالياً. وبرغم المعالجة فإن حوالي 20٪ من المرضى يستمر لديهم الشرى المزمن لمدة 10سنوات بعد التجلي.

(الحالة 4-11) الإكزيمة التأتبية:

أُحيل ريان الذي يبلغ من العمر سنتين ونصف إلى المستشفى لإصابته بالإكزيمة الشاملة. بدأت بالظهور خلف الركبتين في عمر السبعة أشهر وذلك عندما أضيفت الجوامد إلى القوت الذي يتناوله وتفاقمت سوءاً بشكل ثابت. كانت المناطق المصابة هي الحفر المأبضية وأمام المرفق، في الساعدين والبطن. كان يحك الآفات الإكزيمائية خاصة في الليل مما سبب إزعاجاً سيئاً لنومه ونوم عائلته. كان لدى ريان تاريخ عائلي قوي للداء التأتبي. فقد كانت والدته وجدته لوالدته تعانيان من الربو. لدى الفحص كان طوله ووزنه حوالي الشريحة المئوية (Centile) الخمسين. كان مغطىً بالإكزيمة الشاملة التي شملت 60٪ من مساحة الجلد العامة.

أظهرت الاستقصاءات المختبرية سواء الهيموجلوبين (123جرام/ لتر) مع ارتفاع تعداد الكريات البيض ($16 \times (10)^9$ لتر). أظهر التعداد التفريقي فرط اليوزينيات النسبي 9٪ والمطلق (650/ مل^3) .كان مستوى الجلوبولين المناعي E المصلي الكلي مرتفعاً بشكل ملحوظ (4600 وحدة دولية/ مل) (المجال السوي حسب السن أقل من 50 وحدة دولية/ مل) مع إيجابية قوية لاختبارات (RAST)اختبارات الممتز الأرجي الإشعاعي) (انظر القسم 19-8) لطلع العشب، ظهارية القط، فراء الكلب، سوس غبار المنزل، لبن البقر، القمح والبازلاء. لم يدرج اختبار الوخز الجلدي في الاعتبار بوجود مثل هذه الإكزيمة واسعة الانتشار. أظهرت عينات من غبار منزله مستويات مرتفعة جداً من سوس غبار المنزل في السجاد وفي ألعاب متعددة.

عولج الطفل بمضادات الهيستامين في الليل والتطبيق الواسع لكريم مطري لآفاته الجلدية. تمت محاولة السيطرة البيئية على التعرض للمستضد. تم إنقاص عدد السوس بتغيير السجاد وتغطية الفراش، الوسادات والأغطية الخارجية بأغطية غير نفوذة لمستضدات السوس، ووجدت القطة لنفسها منزلاً جديداً. تم وضع ريان على قوت خالٍ من لبن البقر، القمح، الشوفان، البازلاء، الفول، الجوز، حافظات الأغذية والملونات الغذائية. على مدى الشهور الثلاثة التالية كان هناك تحسن جزئي فقط في وخامة الإكزيمة.

2-8-4 الإكزيمة التأتبية (Atopic eczema):

الإكزيمة التأتبية داء جلدي شائع مزمن حاك بشكل وخيم إكزيمائي، يحدث عادة في الأشخاص ذوي الأهبة الوراثية لكل الاضطرابات التأتبية وبشكل شائع بالارتباط مع مستوى مرتفع للجلوبولين المناعي E في المصل.

إن انتشار الإكزيمة التأتبية في ازدياد. فهي تصيب حوالي 10٪ من الأطفال دون سن السنتين وحوالي 2٪ من البالغين. يتجلى أكثر من نصف الأطفال خلال السنة الأولى من الحياة. في الرضع يظهر التهاب الجلد غالباً على الوجه أولاً يتلوه الأوجه الثنيوية للساعدين والساقين. أما في الأطفال الأكبر سناً والبالغين، فتكتنف الثنيات بشكل شائع مع ثخانة، تحزز وتفلس البشرة، التي تميل للفلع (Crack) والنز (Weep). يحدث البرء العفوي في العديد من المرضى ويشفى حوالي نصف المرضى في سن السابعة و 90٪ منهم في المراهقة المتأخرة ولكن في الباقين تستمر الإكزيمة بَعد البلوغ.

من المضاعفات الأكثر شيوعاً العدوى الجرثومية المضافة، لكن بعض الأطفال قد يتطور لديهم مضاعفات عينية مثل الساد (Cataract)، مشاكل نفسية أو آثار جانبية من المعالجة المطولة (خاصة بالكورتيكوستيرويدات). ورغم أن الأطفال التأتبيين يتعاملون مع أغلب الڤيروسات بشكل سوي فإن العدوى الإضافية بڤيروس الهربس البسيط تكون مهددة للحياة.

يبنى تشخيص الإكزيمة التأتبية على المظاهر الإكلينيكية مع تاريخ شخصي أو عائلي للتأتب عادة. ليست هناك موجودات إكلينيكية أو مختبرية واصمة، ورغم أن مشاهدة ارتفاع الجلوبولين المناعي E واختبارات الوخز الإيجابية المتعددة وكذلك اختبارات RAST بشكل شائع فإن كل ما سبق غير مساعد في التدبير.

هناك أهبة جينية قوية للإكزيمة التأتبية. معدل التواؤم هو 72٪ في التوائم أُحادية الزيجوت مقارنة مع 30٪ في التوائم ثنائية الزيجوت. يُظهر تحليل التكدس العائلي تعنقداً قوياً للإكزيمة التأتبية بين الأشقاء مقارنة مع ما بين الأشقاء والوالدين، مما يوحي بأن العوامل البيئية مهمة أيضاً. يكون التعرض للمستأرج في

الإكزيمة التأتبية عبر الجلد غالباً. من العوامل المحرضة سوس غبار المنزل وقد يتسبب إنقاص حمل المستأرج من سوس غبار المنزل في تحسن إكلينيكي جدير بالاعتبار. أما دور الأرج الغذائي فهو مثار جدل. فتقترح دراسات الشواهد للتداول القوتي في الأطفال بأنه محرض غير شائع (انظر الجدول 4-8) يشاهد استعمار وعدوى العنقوديات الذهبية في أكثر من 90٪ من المرضى المصابين بالإكزيمة التأتبية.قد تُفاقم العنقوديات الذهبية التهاب الجلد بعملها كمستضد فائق (انظر القسم 2-4-2)، مفعّلة البلاعم والخلايا التائية وخاصة الخلايا التائية التي تعبّر مستقبلات أبابة الجلد، المستضد اللمفاني الجلدي (CLA).

الشذوذ المناعي الأكثر شيوعاً هو ارتفاع مستوى الجلوبولين المناعي E في المصل في حوالي 90٪ من المرضى. تشاهد المستويات الأعلى في مرضى مصابين بكل من الإكزيمة والربو. وبما أن إنتاج الجلوبولين المناعي E تحت سيطرة الخلايا التائية فإن التنظيم الشاذ لإنتاج الجلوبولين المناعي E يعكس وظيفة الخلايا التائية المعيبة (الجدول 4-10). تقترح البينات المتوافرة أن تفعيل المجموعة الفرعية للخلايا التائية المساعدة 2 من اللمفاويات +CD4 يؤدي إلى تحرر سيتوكينات مهمة في إمراض الإكزيمة التأتبية. تنتج الخلايا التائية المساعدة 2 الإنترلوكينات 4، 5، 6 و 13 ولكنها لا تنتج الإنترفيرون جاما. يعمل الإنترلوكين 4 و 13 كعوامل تغيير نوعية للنمط الإسوي (Isotype) من الجلوبولين المناعي E وتحث تعبير VCAM-1 (جزيء التصاق الخلية الوعائية 1) (انظر الفصل الأول). وهو جزيء التصاق مكتنف في هجرة الخلايا وحيدات النوى في مقرات الالتهاب الأرجي للنسيج. تكون اللمفاويات التائية المهاجرة في الجلد مزودة بشكل كبير بالخلايا التائية المساعدة 2 الذاكرة المعبرة للمستضد اللمفاني الجلدي، مما يشير إلى الهجرة الانتقائية لهذه الخلايا. وحالما يتم تحريض دورة الحكة ــ الخدش فإن التنبيه الميكانيكي للخلايا الكيراتينية يسبب مزيداً من تحرر السيتوكينات لإبقاء الحدثية الالتهابية.

(الجدول 4-10): البينات الدالة على أن الإكزيمة التأتبية مرتبطة بوظيفة الخلية التائية الشاذة

* ازدياد الاستعداد للعداوى الجلدية المضبوطة في الحالة السوية بالخلايا التائية الوقس (Vaccinia) المنتشر (التهاب الجلد اللقاحي Eczema vaccinatum) الهربس البسيط (الإكزيمة الهربسية Eczema herpeticum) الثآليل الڤيروسية.
* اعتلال استجابات الاختبارات الجلدية لفرط التحسس الآجل.
* التحسن المؤقت خلال عدوى الحصبة (؟ استجابة الخلية التائية المساعدة 1 مع إنتاج الإنترفيرون جاما).
* حدوث الإكزيمة في أدواء العوز المناعي البدئي مثل متلازمة ويسكوت ـ ألدريتش، متلازمة العدوى الراجعة مع الجلوبولين المناعي E المفرط.
* غياب الإكزيمة في الأطفال المصابين بمتلازمة ويسكوت ـ ألدريتش بعد زرع نقي العظم.
* تناقص عدد ووظيفة الخلايا التائية +CD8.
* تناقص عدد ووظيفة الخلايا التائية المساعدة 1 المفرزة للإنترفيرون جاما.
* توسع الخلايا التائية المساعدة 2 المفرزة للإنترلوكينات 4، 5، 13 في الجلد والدم المحيطي.
* تفعيل البلاعم المزمن مع ازدياد إفراز العامل المنبه لمستعمرات المحببات ـ البلاعم، والبروستاجلاندين E2 والإنترلوكين 10.

تُوجه المعالجة الحالية للإكزيمة التأتبية لإنقاص الالتهاب الجلدي والتخلص من العوامل المفاقمة بما في ذلك المستأرجات، والعدوى والمخرشات. توفر المطريات الملطفة بعض الراحة الأعراضية من الحكة وتساعد في تصليح وتعويض سوائل الجلد. تكبت الكورتيكوستيرويدات الموضعية الالتهاب وتساعد أيضاً في إنقاص الحكة، وهي العوامل الأكثر نجاحاً المتوفرة حالياً لعلاج الإكزيمة. قد يؤدي الاستعمال طويل الأمد للستيرويدات القوية لضمور الأدمة والبشرة وقد تترافق حتى

مع امتصاص مجموعي معتبر إذا طبقت بشكل زائد. نادراً ما يكون هناك مبرر لاستعمال الستيرويدات المجموعية ولكنها قد تستعمل أحياناً بشكل هبات قصيرة الأمد للسيطرة على الإكزيمة. أو في محاولة لإعادة تنضيد دورة الحكة ـ الخدش.

على عكس الحالة 4-11، فإن استعمال أغطية الفراش غير النفوذة لمستأرجات السوس، بالمشاركة مع الإخلاء اليومي لسجاد غرف النوم الذي ينقص بشكل معتبر حمل المستأرج يترافق مع التحسن الإكلينيكي.

يوجه عدد من الأساليب العلاجية حالياً إلى تداول خلل وظيفة الخلية التائية.ثبتت سلامة السيكلوسبورين A (Cyclosporin A) وفعاليته كعلاج قصير الأمد للإكزيمة التأتبية الوخيمة الحرونة (Intractable). تقترح الدراسات المفتوحة باستعمال FK506 (انظر القسم 7-2) أنه فعال عندما يطبق موضعياً بالرغم من انتظار نتائج دراسات الشواهد. أشارت تجارب الشواهد العشوائية للعلاج بالإنترفيرون جاما انخفاضاً في الوخامة الإكلينيكية برغم عدم إنقاص مستويات الجلوبولين المناعي E المصلية. على كل حال، فإن العلاج بالإنترفيرون لا زال يعتبر تجريبياً. توحي الدراسات التمهيدية أن العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية قد يكون نافعاً في الإكزيمة التأتبية لكن ما زالت هناك حاجة لدراسات شواهد أكبر لتقييم أي طول للموجات قد يكون أكثر نفعاً في الممارسة الإكلينيكية.

(الحالة 4-12) التهاب القرنية والملتحمة التأتبي:

تظاهرت الحالة في رجل أعمال يبلغ من العمر ثمانية وثلاثين عاماً مصاب لفترة طويلة بالإكزيمة التأتبية، وذلك بحكة شديدة في العينين. كانت أجفانه متورمة وكان هناك التهاب ملتحمة قيحي مع التهاب قرنية منقط منتشر في أسفل القرنية. لم يكن الصوديوم جروموجليكات والمزلقات البسيطة فعالة واحتاج لمشاركة الستيرويدات الموضعية ومضاداً حيوياً لإبقاء التهاب القرنية والملتحمة تحت السيطرة.

يجب مراقبة علاجه على المدى الطويل بشكل دقيق لأن مثل هذه المشاركة بين الستيرويدات والمضادات الحيوية تحمل اختطار حدوث تفاعلات الحساسية للمضاد الحيوي الموضعي، وارتفاع الضغط داخل العين الثانوي للستيرويد الموضعي، والتهاب القرنية بڤيروس الهربس البسيط.

4-8-3 التهاب القرنية والملتحمة التأتبي:

إن التهاب القرنية والملتحمة التأتبي مختلف تماماً عن حمى الكلأ والتهاب الملتحمة النزلي (القسم 4-5-1)؛ أما الأول فهو مضاعفة عينية للإكزيمة التأتبية لدى البالغ (انظر القسم 4-8-2)، يكون الجفنان متفلسين (Scaly)، جاسيين (Indurated) وحاكين بشدة، ومن الشائع حدوث العدوى الثانوية. تكون الملتحمة مصابة بالالتهاب وقد يكون هناك تشكل للحليمات، أو التهاب القرنية أو حتى انثقاب القرنية. قد يتطور الساد التأتبي في النهاية بعد عدة سنوات.

4-8-4 التهاب الجلد التماسي (Contact dermatitis):

داء جلدي التهابي ينجم عن فرط التحسس المتواسط بالخلايا التائية (النمط الرابع) لعوامل خارجية يحدث بينها وبين الجلد تماس أكثر من كونه فرط تحسس بالجلوبولين المناعي E (النمط الأول). وهو سبب هام لداء الجلد المهني. التهاب الجلد التماسي مختلف تماماً عن التهاب الجلد التأتبي إكلينيكياً ومن الناحية الإمراضية المناعية، وقد نوقش بالتفصيل في (القسم 4-11).

* قراءات للاستزادة:

General

- Baker JR (ed.) (1997) Primer on allergic and immunologic diseases. *JAMA* 278,1804-2025.
- Durham S (ed.) (1998) ABC ofallergies. BMJ Publications, London.

Anaphylaxis

- Fisher M (1995) Treatment of acute anaphylaxis. *BMJ* 311, 731-3. -
- Muller UR (1998) Hymenoptera venom hypersensitivity: an update. *Clin Exp Allergy* 28, 4-6.
- Humphrey RSH & Stanworth SJ (1996) The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin. Exp. Allergy* 26, 136470.
- Turjamnaa K, Alenius H, Makinen-Kiljunen S, Reunala T & Palosuo T (1996) Natural rubber latex allergy. *Allergy* 51, 593-602.
- Van der Klauw MM, Wilson JHP & Stricker BHC (1996) Dru associated anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994), review of the literature. *Clin. Exp. Allergy* 26, 1 35563.

Allergic rhinitis

- Parikh A & Scadding GK (1997) Seasonal allergic rhinith. *BMJ* 314, 1392-5.

Asthma

- Drazen JM, Israel E & 0']3yrne PM (1999) Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N. *Engl. J. Md*. 340, 197-204.
- Holgate ST (1998) Asthma and allergy - disorders of civilization? Q *JMed* 91,171-84.
- Holgate S & Wenzel S (eds) (1998) Asthma: the natural history. *Clin.Exp. Allergy* 28, Suppl 5.
- Lee TH (1998) Cytokine networks in the pathogenesis of bronchial

asthma: 56-64. implications for therapy. *J. R. Coll. phys. Lond.* 32,
- Marone C (1998) Asthma: recent advances. *Immunol. Today* 1999
- Platts-Mills T, Wheatley L & Aalberse R (1998) Indoor versus outdoor allergens in allergic respiratory disease. *Curr. Pil. Immunol.* 634-9,

Food allergy and intolerance

- Dean TP (1998) Immunological responses in peanut allergy. *Clin. Exp. Allergy* 28, 7-9.
- Ewan PW (1996) Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients: new features and associations. *BMJ* 312,1074-8.
- Maxwell PR, Mendall MA & Kumar DG (1997) Irritable bowel syndrome. *Lancet* 350,1691-5.
- Sampson HA & Ho DG (1997) Clinical aspects of allergic disease: relationship between food-specific lgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 444-51.

Atopic dermatitis

- Leung DYM (1997) Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators. *Clin. Exp. Immunol*. 107 (Suppl. 1), 25-30.
- Reynolds NJ (1997) Recent advances in atopic dermatitis. *J. R. Coll. Physicians Lond*. 31, 241-5.

Venom allergy

- Rolland j &O´Hehir R (1998) Immunotherapy of allergy: anergy, deletion and immune deviation. *Curr. Opin. Immunol.* 10, 640

❋ الأسئلة :

1- أي من الأمراض التالية تحدث عادة في الأشخاص التأتبيين:

أ ـ التفاعلات التأقانية

ب ـ حمى الكلأ

ج ـ الربو

د ـ الشرى

هـ ـ الإكزيمة التأتبية

2- يمكن أن ينجم التأق المجموعي عن:

أ ـ سَمَم الزنبور

ب ـ مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

ج ـ البنسلين

د ـ الأسبرين

هـ ـ اللاتكس

3- أي من العبارات التالية صحيح فيما يتعلق بالأرج الغذائي:

أ ـ يكون ناجماً غالباً عن لبن البقر في الأطفال

ب ـ يمكن تشخيصه بشكل موثوق باختبار الوخز الجلدي

ج ـ الشقيقة شكل تظاهري شائع

د ـ قد يحتاج التشخيص إلى إزالة الغذاء والتحدي الغذائي

هـ ـ سوف يتخلص أغلب الأطفال من أرج الجوز في سن 11سنة

4- أي من العبارات التالية صحيح فيما يتعلق بالإكزيمة التأتبية

أ ـ تبدأ غالباً في الرضاع

ب ـ عدوى الهربس البسيط الإضافية هي مضاعفة خطيرة

ج ـ تكون مستويات الجلوبولين المناعي E مزدادة بشكل نمطي

د ـ الآفات الجلدية حاكة بشكل نمطي

هـ ـ نادراً ما يلزم العلاج بالستيرويدات المجموعية

5- أي من التالي يسبب بشكل شائع التهاب الأنف الأرجي الفصلي؟

أ ـ طلع الأشجار

ب ـ سوس غبار المنزل

ج ـ طلع العشب

د ـ أبواغ الفطريات

هـ ـ فراء القطط

6- أي من التعابير التالية صحيح فيما يتعلق بأرج البنسلين؟

أ ـ يحدث التأق للبنسلين في 1-2٪ من الذين يتناولون الدواء

ب ـ يحدث التفاعل فقط في أولئك المرضى ذوي التاريخ المسبق لأرج البنسلين

ج ـ التفاعل الوخيم لدى الإعطاء حقناً أكثر احتمالاً منه لدى الاستعمال الفموي للبنسلين

د ـ يشير اختبار الوخز الجلدي السلبي إلى اختطار منخفض للتفاعل

7- أي من العبارات التالية صحيح فيما يتعلق بالشرى المزمن

أ ـ بالتعريف، يجب أن يستمر على الأقل لمدة ثلاثة أسابيع

ب ـ ينجم بشكل شائع عن التهاب الأوعية الشروي

ج ـ يمكن أن يحرض بأضداد الجلوبولين المناعي E للأسبرين

د ـ يمكن أن يرتبط مع الأضداد الذاتية لـ FcεRI

هـ ـ هناك حاجة للستيرويدات المجموعية عادة لتثبيط الهجمات

8- إزالة التحسس (العلاج المناعي بالمستأرج النوعي) ذات فائدة مثبتة في الحالات التالية:

أ ـ أرج الفول السوداني

ب ـ أرج سوس غبار المنزل

ج ـ فرط التحسس لسَمَم الزنبور

د ـ الداء البطني

هـ ـ تأق اللاتكس

9- بأي من التالي يتميز الربو:

أ - الاستجابة للعلاج بالسيكلوسبورين في الحالات الوخيمة

ب - انسداد السبل التنفسية القابل للعكس

ج - وجود الخلايا التائية المساعدة 2 في سائل الغسيل القصبي السنخي

د - يصيب 5٪ من السكان

هـ - يشخص بشكل روتيني باستعمال (RAST) (اختبارات الممتز الأرجي الإشعاعي)

10- يسبب إزالة الحيوان من المنزل الانخفاض السريع لحمل المستأرج خلال 2-4 أسابيع في المصابين بالأرج للقطط أو الكلاب:

صحيح/ خطأ

الفصل الخامس

المناعة الذاتية

Autoimmunity

1-5 تعريف المناعة الذاتية والداء المناعي الذاتي:

المناعة الذاتية هي استجابة مناعية ضد مستضد أو مستضدات ذاتية.الداء المناعي الذاتي هو ضرر نسيجي أو اضطراب الوظيفة الفيزيولوجية بسبب استجابة مناعية ذاتية. هذا التمييز مهم لأن الاستجابات المناعية الذاتية قد تحدث بدون حدوث مرض (الحالة 5-1)، أو في أمراض تنجم عن آليات أخرى (مثل العدوى). هناك حاجة لتحقق عدد من المعايير للبرهان على أن المناعة الذاتية تسبب داءً معيناً كما في فرضية كوخ (Koch postulate) حول المكروبات في الأمراض العدوائية (الجدول 5-1)، تأتي البينة الأفضل للمناعة الذاتية في الأمراض البشرية من النقل الفعال للجلوبولين المناعي G عبر المشيمة في الأثلوث الأخير من الحمل، والذي قد يؤدي لتطور الداء المناعي الذاتي العابر في الجنين والوليد (الجدول 5-2 والحالة 5-2). وبالمقابل، هناك أمراض تترافق بشكل معول عليه مع الاستجابة المناعية الذاتية ولكن تكون العلاقة بين المناعة الذاتية والمرض غير واضحة. وعلى سبيل المثال، فإن داء الكبد المزمن: التشمع الصفراوي الأولي (Primary biliary cirrhosis) (القسم 14-8-2) يرتبط بشكل معول عليه مع الأضداد الذاتية الموجهة ضد المتقدرات، وبشكل نوعي أكثر ضد شكل إسوي مفرد من إنزيم المتقدرات نازعة هيدروجين البيروڤات. ولكن لا يبدو محتملاً أن هذه الأضداد تلعب أي دور في ضرر الكبد. لذلك فإن الحذر لازم في وضع الافتراض بأن الاستجابات المناعية الذاتية تعني بالضرورة داء مناعياً ذاتياً.

(الحالة 5-1) هل هذا التهاب المفصل الروماتويدي؟

تجلت الحالة في امرأة تبلغ من العمر ثلاثة وأربعين عاماً راجعت طبيبها الممارس العام لشكايتها بشكل مفاجئ من ألم ظهري حاد بينما كانت تعمل في الحديقة، تلاه حدوث ألم أقل وخامة ولكنه أكثر ثباتاً خلال الأسبوعين التاليين. شعر الممارس العام أن هذا كان ألماً ظهرياً ميكانيكياً، ولكنه أجرى بعض استقصاءات التقصي والتي تضمنت سرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) وكانت 40 ملمتر في الساعة الأولى (السوي أقل من 10) واختباراً إيجابياً للعامل الروماتويدي بعيار 1 في 256. ثم أحيلت بعد ذلك إلى وحدة الروماتيزم المحلية مع احتمال تشخيصي لالتهاب المفاصل الروماتويدي. وقد سبب ذلك للمريضة قلقاً بالغاً لأن خالتها مصابة بالتهاب مفاصل روماتويدي وخيم مسبباً لمستوى مرتفع من الإعاقة.عندما شوهدت المريضة في عيادة الروماتيزم بعد ثلاثة أشهر كانت لا تزال تعاني من ألم ظهري بسيط لكن ذلك كان محجوباً بسبب القلق لديها. لم تكن لديها أعراض عضلية هيكلية أخرى، وكان الفحص سوياً ما عدا وجود تحدد بسيط في العمود القطني. أقر طبيب الروماتيزم التشخيص البدئي لألم الظهر الميكانيكي وأوضح للمريضة أن حوالي 5٪ من الناس الأسوياء الأصحاء لديهم اختباراً إيجابياً للعامل الروماتويدي. إن اختبار العامل الروماتويدي نافع فقط في المرضى ذوي الصورة الإكلينيكية المتوافقة مع التهاب المفاصل الروماتويدي، حيث يكون مُشْعِراً تشخيصياً مهماً.

(الجدول 5-1): المعايير الواجب توفرها لإثبات أن استجابة مناعية ذاتية معينة تسبب داءً مناعياً ذاتياً متعلقاً

المعيار	التعليق
1- الأضداد الذاتية أو الخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً مع نوعية للعضو المصاب بشكل معول عليه في الداء	يتوفر هذا المعيار في أغلب الأمراض المناعية الذاتية الصماوية. و إنجازه أكثر صعوبة عندما يكون المستضد الهدفي مجهولاً (إذا وجد) كما في التهاب المفاصل الروماتويدي. إن اكتشاف الأضداد الذاتية أسهل بكثير من اكتشاف الخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً و لكن يمكن اكتشاف الأضداد الذاتية أيضاً في بعض الأشخاص الأسوياء.
2- تشاهد الأضداد الذاتية و/أو الخلايا التائية في مقر ضرر النسيج	صحيح في بعض الأمراض الصماوية، الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) وبعض أشكال التهاب كبيبات الكلى.
3- تعكس مستويات الأضداد الذاتية أو استجابة الخلية التائية فعالية المرض	موضحة فقط في الأدواء المناعية الذاتية المجموعية الحادة ذات الضرر النسيجي سريع الترقي مثل بعض الأشخاص المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية أو التهاب الأوعية المجموعي أو داء مضاد الغشاء القاعدي الكبيبي
4- يؤدي إنقاص الاستجابة المناعية الذاتية إلى التحسن	تشاهد فوائد الكبت المناعي في العديد من الاضطرابات لكن أغلب المعالجات الكابتة للمناعة غير نوعية ومضادة للالتهاب.
5- يؤدي نقل الأضداد من الخلايا التائية إلى ثوي ثانٍ إلى تطور المرض في المتلقي	سهل التوضيح في النماذج الحيوانية ولكن في الإنسان يوضح فقط بالنقل عبر المشيمة لأضداد الجلوبولين المناعي G ذاتية التفاعل خلال الأثلوث الأخير من الحمل (انظر الحالة 2-5).
6- يسبب التمنيع بالمستضد الذاتي والتحريض التالي للاستجابة المناعية الذاتية حدوث الداء	تحرض العديد من البروتينات الذاتية استجابة مناعية ذاتية في الحيوانات عندما تحقن مع مساعد مناسب.صعب الإيضاح في الإنسان ما عدا التمنيع ضد داء الكلب إذا اكتنف استعمال نسيج دماغ الثدييات المنعدي (ولكن ليس المُعْدي) الذي يمكن أن يحرض التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي.

2-5 أنماط أمراض المناعة الذاتية:

قد تصيب أمراض المناعة الذاتية أي عضو في الجسم، رغم أن أجهزة معينة تبدو مستعدة بشكل خاص (مثل الغدد الصماء). صنفت أمراض المناعة الذاتية بشكل تقليدي إلى:

1- اضطرابات نوعية للعضو

2- اضطرابات غير نوعية للعضو

1-2-5 الداء المناعي الذاتي النوعي للعضو:

تصيب الاضطرابات المناعية الذاتية النوعية للعضو (الحالات 5-2 و 5-3) عضواً مفرداً عادة وتوجه الاستجابة المناعية الذاتية ضد مستضدات متعددة ضمن ذلك العضو. تصيب أغلب الاضطرابات النوعية للعضو الشائعة إحدى الغدد الصماوية. قد يكون الهدف المستضدي جزيئات معبرة (Expressed) على سطح الخلايا الحية (المستقبلات الهرمونية خاصة) أو جزيئات داخل خلوية، وخاصة إنزيمات داخل خلوية (الجدول5-3). إن أسباب الطرز المقيد من الأعضاء المتأثرة والمستضدات المستهدفة غير واضحة.

2-2-5 الداء المناعي الذاتي غير النوعي للعضو:

تصيب الاضطرابات غير النوعية للعضو أعضاء متعددة وتترافق عادة مع استجابات مناعية ذاتية ضد الجزيئات الذاتية التي تكون واسعة الانتشار عبر الجسم وخاصة الجزيئات داخل الخلوية المكتنفة في النسخ والترجمة للشفرة الجينية (الجدول 5-3). يندرج العديد من هذه الاضطرابات غير النوعية للعضو ضمن مجموعة الاضطرابات متعددة الأجهزة المعنونة بـ: «أمراض النسيج الضام» (Connective tissue diseases). وهذا التعبير مضلل لأن النسج الضامة ليست شاذة ولا متضررة بشكل نوعي، ولكن هذا التعبير واسع الاستعمال جداً.

(الحالة 5-2) الوهن العضلي الوبيل والوهن العضلي الوبيل الوليدي:

أحيلت امرأة تبلغ من العمر إحدى وعشرين عاماً إلى العيادة العصبية بسبب تاريخ مرضي مدته شهر واحد من الشفع (Diplopia)، وعسر البلع (Dysphagia)، والضعف في أعلى الذراعين. كانت هذه الأعراض بسيطة أو غائبة في الصباح وتميل لأن تصبح أكثر سوءاً خلال النهار. عندما شوهدت المريضة حوالي نهاية دوام العيادة العصبية بعد الظهر وُجد لديها إطراق (Ptosis) ثنائي الجانب وحركات عينية غير متقارنة (Disconjugate) لا يمكن عزوها لأية آفة مفردة للأعصاب القحفية. كانت قوة الطرف العلوي لديها سوية في البدء ولكنها تدهورت بالفحص المتكرر. لدى إعطاء المريضة حقنة وريدية من الإيدروفونيوم (Edrophonium) (مثبط قصير المفعول للكولين إستراز) تلاشت كل الأعراض العصبية تماماً، لكن حركات العين لديها تدهورت ثانية بعد ثلاثين دقيقة من الحقنة. تم وضع تشخيص الوهن العضلي الوبيل (Myasthenia gravis) إكلينيكياً. أظهر فحص الدم التالي وجود مستوى مرتفع من الأضداد ضد مستقبلة الأسيتيل كولين.

عولجت بمثبطات الكولين إستراز الفموية مع بعض التحسن. على كل حال، وبعد شهر واحد تدهورت حالتها وأضيفت الكورتكوستيرويدات بدون تحسن. أظهر التفريس المقطعي المحوسب (CT) للصدر عدم وجود بينات على ورم التوتة (Thymus) ولكنها ومع هذا أحيلت إلى جراح الصدر لاستئصال التوتة (Thymectomy) لأن ذلك قد يحرض الهدأة أحياناً في الوهن العضلي حتى مع غياب ورم التوتة. تمت إزالة بقاوة (Remnant) توتية صغيرة وتعافت في النهاية وكان من الممكن أن تمتنع عن كل الأدوية بدون حدوث تدهور في أعراضها. هبطت مستويات أضداد مستقبلة الأسيتيل كولين لديها ولكنها بقيت قابلة للكشف. وبعد سنة واحدة أصبحت حاملاً، وبعد 41 أسبوع من الحمل الخالي من المشاكل تمت ولادة رضيع ذكر وزنه 4 كيلوجرام. كان هناك اهتمام عاجل حول الرضيع الذي فشل في إبداء جهود تنفسية كافية والذي بدا أعرج وناقص التوتر. أُجري التنبيب للرضيع والتهوية في وحدة العناية المركزة للرضع، وعلى ضوء التاريخ المرضي للأم تم وضع التشخيص المبدئي: الوهن العضلي الوبيل الوليدي مع أخذ الحيطة لاستبعاد الأسباب الأخرى للقصور التنفسي مثل التسكين الأمومي بالبيثيدين (Pethidine)، ونقص سكر الدم و الإنتان. لم يظهر فحص القحف بالأمواج فائقة الصوت أية بينة على النزف أو أية باثولوجيا أخرى. أظهر الاختبار التالي لعينة دموية مأخوذة من الحبل السري مستويات منخفضة من أضداد مستقبلة الأسيتيل كولين. احتاج الرضيع للتهوية والإرضاع عبر أنبوب أنفي معدي لمدة ثلاثة أيام حيث تم سحب التهوية بشكل ناجح. كان هناك بعض المشاكل في التغذية بدئياً بسبب صعوبة المص والبلع لكنه برء خلال الساعات الثماني والأربعين التالية. كان تطور الطفل التالي سوياً بالكامل. كذلك بقيت الأم بصحة جيدة أيضاً.

(الجدول 5-2): الأمراض المتواسطة بأضداد الجلوبولين المناعي G القادرة على الانتقال المشيمي

الأضداد الذاتية الأمومية لـ	المرض المحرض في الوليد
ـ مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية	داء جريفز Graves' الوليدي (أي: فرط الدرقية)
ـ جزيئات التصاق خلية الغشاء القاعدي البشروية	شبيه الفقاع الوليدي
ـ كريات الدم الحمراء	فقر الدم الانحلالي
ـ الصفيحات	قلة الصفيحات
ـ مستقبلة الأسيتيل كولين	الوهن العضلي الوبيل الوليدي
ـ Ro و La	الذئبة الجلدية الوليدية وإحصار القلب الخلقي التام

3-5 من الذي يصاب بالداء المناعي الذاتي؟

إن العبء الذي تمثله الأمراض المناعية الذاتية جدير بالاعتبار في المجتمع الغربي. فحوالي 3٪ من السكان لديهم داء مناعي ذاتي. والعديد من الأمراض المسببة للعجز المزمنة الرئيسية التي تصيب أناساً في سن العمل تعتبر عادة ذات أساس مناعي ذاتي. وهي تتضمن التصلب العديد (MS)، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والداء السكري المعتمد على الإنسولين (IDDM). الأمراض المناعية الذاتية نادرة في الطفولة وتكون ذروة سنوات الحدوث بين البلوغ وسن التقاعد والاستثناء الرئيسي هو الشكل الحادث في الطفولة من الداء السكري.

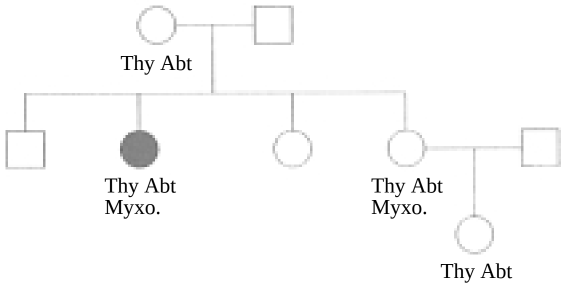
هناك اختلافات صارخة فيما يتعلق بالجنس في اختطار تطور الداء المناعي الذاتي، وعلى الأغلب كل الأمراض أكثر شيوعاً في النساء. وفي بعض أمراض المناعة الذاتية، قد يكون الاختطار مزداداً بمقدار ثماني مرات في الإناث. وعلى كل حال هناك استثناءات ملحوظة مثل التهاب الفقار المُقَسِّط (Ankylosing spondylitits).

يميل حدوث أمراض المناعة الذاتية لأن يكون أكبر في المناطق الشمالية وأكثر على سبيل الاحتمال في المجتمعات المتبعة النظام الغربي الصناعي، ويبدو أنه يزيد بشكل متفاقم مع تطور هذا النمط من التنظيم الاجتماعي والاقتصادي. ومن غير الواضح ما إذا كان هذا الاختلاف الجغرافي والاقتصادي الاجتماعي في المناعة الذاتية يعكس التعرض التفريقي للمُمْرِضَات، أو الاختلاف في التغذية أو عوامل أخرى. تبدي أمراض المناعة الذاتية أيضاً بينات على التعنقد (Clustering)ضمن العائلات (الحالة 5-3). ستتم مناقشة العوامل الجينية هذه بتفصيل أكبر فيما سيلي.

(الحالة 5-3) قصور الدرقية المناعي الذاتي الأولي:

تجلت الحالة في امرأة تبلغ من العمر ستة وثلاثين عاماً بتاريخ مرضي مدته سنة واحدة من كسب الوزن بمقدار 20 كيلوجرام، والتعب المتعمم، ورقة الشعر والنخز في يديها أثناء الليل. ذكر زوجها أيضاً أن صوتها أصبح أعمق وأجش، أصبحت الدورة الشهرية لديها غير منتظمة وأخف من السابق. لدى الفحص كانت المريضة زائدة الوزن مع جفاف الجلد بشكل عام وشعر رقيق خشن . كانت مصابة ببطء ضربات القلب وكان النبض 60/دقيقة. كان لديها بينة على متلازمة النفق الرسغي في كلا الطرفين وكان الإحساس بأن لديها منعكسات بطيئة الارتخاء. أثبتت الاستقصاءات التشخيص الإكلينيكي لقصور الدرقية الأولي (Primary hypothyroidism). كان الهرمون المنبه للدرقية (TSH) المصلي مرتفعاً بشكل معتبر: 28 وحدة/ مل (السوي أقل من 4)، وكان ثيروكسين المصل الكلي لديها منخفضاً؛ 19 ميكرومول/ لتر. كانت أضداد بيروكسيداز الدرقية موجودة بعيار مرتفع، مما يتماشى مع قصور الدرقية المناعي الذاتي الأولي.

عولجت بالثيروكسين فموياً بجرعة 100 ميكروجرام يومياً. عاد الهرمون المنبه للدرقية وثيروكسين المصل إلى المدى السوي وعاد لديها الجلد، الشعر، الصوت واليدين بشكل بطيء إلى الحالة السوية خلال السنة التالية. وعلى كل حال، فقد بقي وزنها زائداً 15 كيلوجراما عما كان عليه قبل تطور الوذمة المخاطية (Myxedema). وافقت المريضة على المشاركة في دراسة عائلية حول المرض المناعي الذاتي. تم تلخيص انتشار الأضداد الذاتية والداء المناعي الذاتي في (الشكل 5-1 ج).



(الشكل 5-1 ج): الدراسة العائلية (للحالة 5-3)

(الذكور: مربعات؛ الإناث: دوائر؛ Thy Abt: مصل يحوي أضداد بيروكسيداز الدرقية.Myxo: وذمة مخاطية)

5-4 ماالذي يمنع المناعة الذاتية؟

استجابات المناعة الذاتية مشابهة تماماً لاستجابات المناعة للمستضدات غير الذاتية. وكلا شكلي الاستجابة يتم توجيهها بالمستضد، يكتنف نفس أنماط الخلية المناعية وينتج ضرراً نسيجياً بنفس الآليات المستفعلة. على كل حال فإن تطور المناعة الذاتية يشير إلى فشل الآليات المنظمة السوية. نوقشت هذه الآليات المنظمة أولاً، وهكذا يمكن اختبار الأسباب المؤدية لانهيارها.

5-4-1 المناعة الذاتية والتحمل الذاتي:

توجد آليات تحصين قوية لكي تمنع تطور الداء المناعي الذاتي. وكما ذكر في الفصل الأول، فإن الجهاز المناعي لديه القدرة على توليد تشكيلة ضخمة من مستقبلات مستضد الخلية التائية المختلفة وجزيئات الجلوبولينات المناعية بالتأشيب (Recombination) الجيني التفريقي. تنتج هذه العملية العديد من المستقبلات النوعية للمستضد القادرة على الارتباط بجزيئات ذاتية. ولتجنب الداء المناعي الذاتي، فإن الخلايا التائية والبائية الحاملة لهذه الجزيئات المتفاعلة ذاتياً يجب التخلص منها أو تنظيمها بشكل هابط. ولأن الخلايا التائية (خاصة الخلايا التائية +CD4) تملك دوراً مركزياً في تنظيم كل الاستجابات المناعية تقريباً، فإن عملية

َتحَمُّل الخلية التائية ذات أهمية أكبر في تجنب المناعة الذاتية من تحمل الخلية البائية، لأن أغلب الخلايا البائية المتفاعلة ذاتياً لن تكون قادرة على إنتاج الأضداد الذاتية ما لم تتلقَ دعماً ملائماً من الخلية التائية.

5-4-2 التحمل التوتي:

يلعب تطور الخلية التائية في التوتة دوراً رئيسياً في التخلص من الخلايا التائية القادرة على التعرف على ببتيدات من بروتينات ذاتية (الشكل 5-1). وبواسطة عملية تدعى الانتقاء الإيجابي، تبقى الخلايا بواسطة الارتباط إلى جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي. يحرض هذا الارتباط إشارة توقف الخلية عن الموت. أما مستقبلات الخلية التائية التي تفشل في الارتباط بأية طريقة إلى جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) الذاتية في التوتة، فإنها تموت بواسطة عملية الاستماتة (Apoptosis). سوف ترتبط الخلايا التائية التي تبقى بعد هذه العملية مع درجات متغيرة من الألفة إلى جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي، ومركبات الببتيدات الذاتية الموجودة في التوتة. يُسمح لهذه الخلايا التي ترتبط بألفة ضعيفة بالبقيا ولديها احتمال الارتباط بمركب التوافق النسيجي الرئيسي بالإضافة إلى ببتيد غريب بألفة عالية، وهكذا تبدأ الاستجابات المناعية الواقية في وقت لاحق. وعلى كل حال، فإن الخلايا التائية التي ترتبط بمركب التوافق النسيجي الرئيسي مع ببتيد ذاتي بألفة عالية في التوتة تملك احتمالاً واضحاً للتعرف الذاتي في أي جزء من الجسم مع التحريض التالي للمناعة الذاتية. لذلك فإن هذه الخلايا يتم التخلص منها على أساس الارتباط عالي الألفة. يعرف هذا التخلص من الخلايا المتفاعلة ذاتياً بالانتقاء السلبي.هذه العملية من التعليم التوتي ناجحة جزئياً فقط لأن الخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً يمكن كشفها في الأشخاص الأصحاء. السبب الأكثر أهمية لفشل التحمل التوتي أن العديد من الببتيدات الذاتية لا يتم تعبيرها بمستوى كافٍ في التوتة لكي تحرض الانتقاء السلبي. تكون أغلب الببتيدات التي تشاهد مرتبطة إلى جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي في التوتة إما من بروتينات داخل خلوية متوفرة أو مرتبطة بالغشاء أو بروتينات موجودة في السائل خارج

الخلوي. وهذا يعني أن التحمل التوتي لا يُحرَّض للعديد من البروتينات النوعية للأنسجة (كما قد يشاهد في الدماغ، والعضلات، والمفاصل، وجزر لانجرهانس، الخ...). لذلك فمن غير المدهش أن الخلايا التائية المستجيبة لبروتينات نوعية للأنسجة يمكن كشفها في الأشخاص الأصحاء ضمن ظروف مختبرية معينة. يوجد مستوى ثان من التنظيم على هذه الخلايا ذاتية التفاعل المحتملة و يُعرف هذا المستوى بالتحمل المحيطي.

3-4-5 التحمل المحيطي:

هناك آليات متعددة يتم الحفاظ بواسطتها على التحمل المحيطي. وهي مذكورة فيما سيلي.

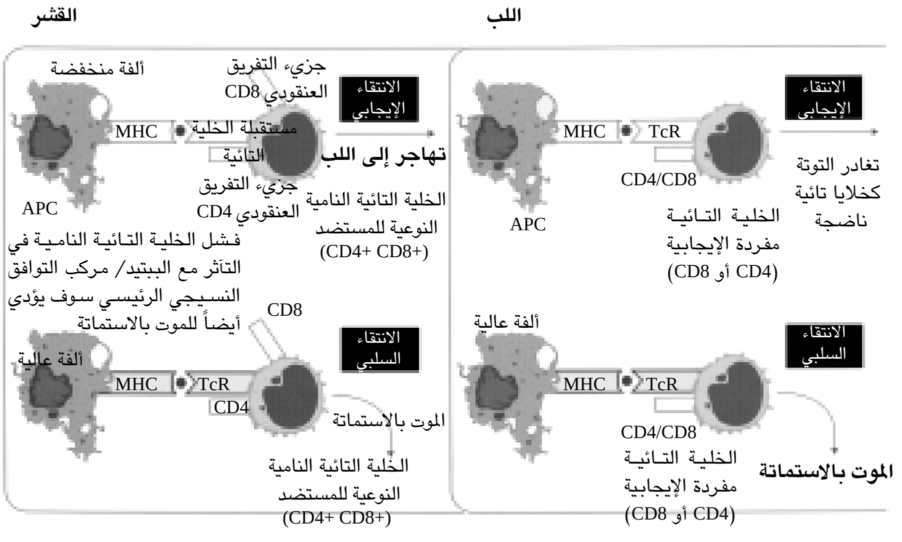
ـ الجهل (Ignorance):

شكل من أشكال التحمل المحيطي يوجد تجاه بعض المستضدات الذاتية لأن المستضد غير مرئي بشكل فعال للجملة المناعية. ويعرف ذلك بالجهل المناعي (الشكل 5-2). يمكن أن يحدث الجهل المناعي لأن المستضد محتجز في عضو عديم الأوعية مثل الخَلْط الزجاجي السليم للعين. رغم أنه لدى هرب كميات محدودة من المستضد من هذه المقرات يتطور التحمل المحيطي الفعال بآليات تمت مناقشتها فيما بعد. الأهمية الأكبر أن الجهل المناعي يحدث لأن الخلايا التائية +CD4 (اللازمة للبدء في أغلب الاستجابات المناعية عبر وظيفتها المساعدة) سوف تتعرف فقط على المستضدات المقدمة بالارتباط مع جزيئات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي.

(الجدول 5-3): بعض الأمثلة على المستضدات الذاتية والأمراض المرتبطة. يمكن الحصول على معلومات إضافية في الفصول المناسبة حسب الأعضاء. وبشكل عام، فإن المستضدات النوعية للنسج ترتبط مع أمراض نوعية للعضو وترتبط هذه المستضدات التي تشاهد في كل الخلايا بالداء المجموعي.

المستضد الذاتي	الداء
*** مستقبلات الهرمونات**	
ـ مستقبلة الهرمون المنبه للدرقية	فرط أو قصور الدرقية
ـ مستقبلة الإنسولين	فرط أو نقص سكر الدم
*** مستقبلة الناقل العصبي**	
ـ مستقبلة الأسيتيل كولين	الوهن العضلي الوبيل
*** جزيئات التصاق الخلية**	
ـ جزيئات التصاق الخلية البشروية	أدواء الجلد النفاطية
*** بروتينات البلازما**	
ـ العامل الثامن	الناعور المكتسب
ـ البروتين السكري بيتا (1) 2 وبروتينات مضادة التخثر الأخرى	متلازمة مضاد الشحمي الفوسفوري
*** مستضدات أخرى لسطح الخلية**	
ـ كريات الدم الحمراء (مستضدات متعددة)	فقر الدم الانحلالي
ـ الصفيحات	فرفرية قلة الصفيحات
*** إنزيمات داخل خلوية**	
ـ بيروكسيداز الدرقية	التهاب الدرقية، قصور درقية محتمل
ـ هيدروكسيلاز 21 ستيرويد (قشر الكظر)	قصور قشر الكظر (داء أديسون)
ـ نازعة كربوكسيل الجلوتاميت (خلايا بيتا من جزر البنكرياس)	السكري المناعي الذاتي
ـ إنزيمات الجسيمات الحالة (خلايا البلعمة)	التهاب الأوعية المجموعي
ـ إنزيمات المتقدرات (خاصة نازعة هيدروجين البيروفات)	التشمع الصفراوي الأولي
*** الجزيئات داخل الخلوية المكتنفة في النسخ والترجمة**	
ـ الدنا مزدوج الطاق	الذئبة الحمامية المجموعية
ـ الهيستونات	الذئبة الحمامية المجموعية
ـ توبوأيزوميراز 1	تصلب الجلد المنتشر
ـ أمينو ـ أسيل سينثيتاز رنا الناقل	التهاب العضلات
ـ بروتينات الجسيم المركزي	تصلب الجلد المحدود

إن التوزيع المحدود جداً لهذه الجزيئات على الخلايا المتخصصة المقدمة للمستضد مثل الخلايا المتغصنة يعني أن أغلب الجزيئات النوعية للعضو سوف لن تقدم بمستويات مرتفعة بما يكفي لتحريض تفعيل الخلية التائية.



(الشكل 5-1): تمثيل لانتقاء الخلايا التائية في التوتة

*(**MHC**: مركب التوافق النسيجي الرئيسي؛ TcR: مستقبلة الخلية التائية، CD4 جزيء التفريق العنقودي؛ APC: الخلية المقدمة للمستضد؛ CD8: جزيء التفريق العنقودي)*

الفصل بين الخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً والمستضدات الذاتية:

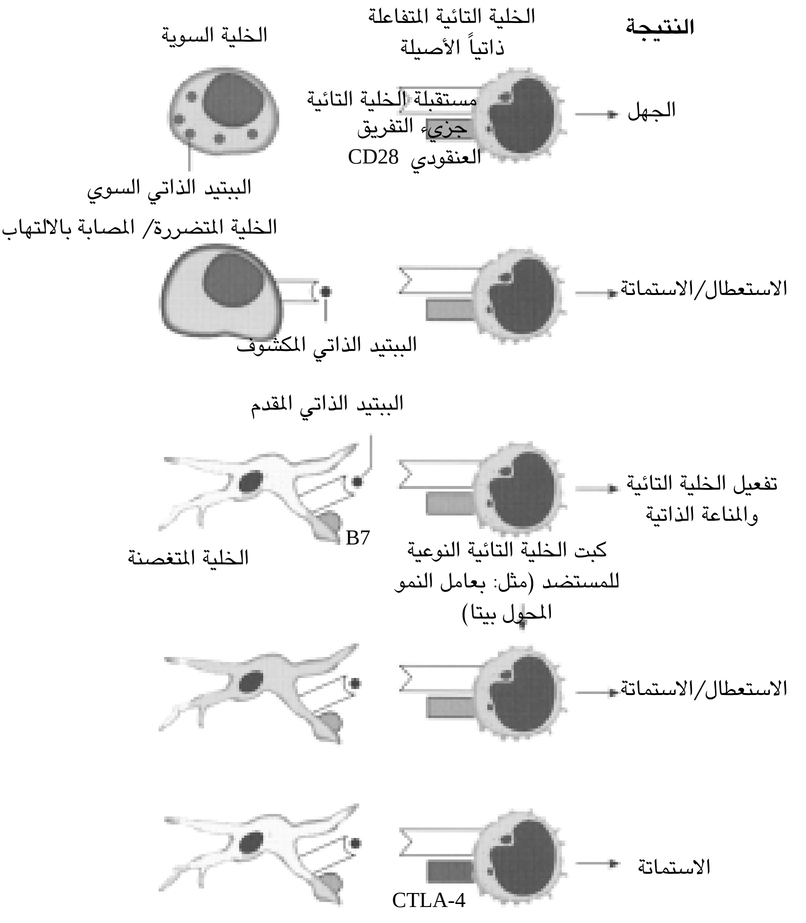
يتم الحفاظ على المستضدات الذاتية واللمفاويات مفصولة عن بعضها بالطرق المقيدة لدوران اللمفاويات الذي يحد اللمفاويات الأصيلة في النسيج اللمفاني الثانوي والدم (الشكل 5-3). للوقاية من أن تطال كميات كبيرة من المستضدات الذاتية الخلايا المقدمة للمستضد، فهناك حاجة لتصفية الحطام الناتج عن انهيار النسيج الذاتي وتخريبه بسرعة. يتحقق ذلك بموت الخلية بواسطة الاستماتة، مما يقي من الفيض واسع الانتشار لمحتويات الخلية، إضافة إلى مختلف الآليات الكاسحة التي يتم بواسطتها تصفية الحطام الخلوي. ويتضمن ذلك جملة المتممة وعدداً من المستقبلات الموجودة على البلاعم. ترتبط عيوب المتممة أو البلاعم مع تطور المناعة الذاتية ضد الجزيئات داخل الخلوية (الجدول 5-4). وبشكل متناقض فهناك بعض البينات أن الإنتاج منخفض المستوى لأضداد الجلوبولين المناعي M الذاتية ضد المقومات داخل الخلوية قد يلعب دوراً في تصفية الخلية. من المحتمل أن هذه الأضداد يتم إنتاجها بدون مساعدة الخلية التائية.

الاستعطال (Anergy) والتنبيه المساعد (Costimulation):

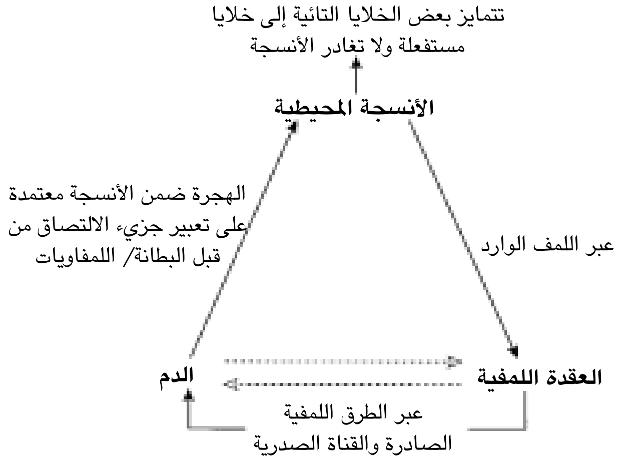
تعمل آليات أكثر فعالية من التحمل المحيطي أيضاً (انظر الشكل 5-2). وهذا يتضمن إما حذف الخلايا المتفاعلة ذاتياً بالاستماتة أو تحريض حالة من عدم الاستجابة تدعى الاستعطال. تحتاج الخلايا التائية +CD4 الأصلية إلى إشارتين لكي تصبح مفعلة وتبدأ استجابة مناعية ما : إشارة نوعية للمستضد عبر مستقبلة مستضد الخلية التائية وإشارة ثانية منبهة مساعدة غير نوعية تطلق بواسطة جزيء التفريق العنقودي CD28عادة (على الخلية التائية) مرتبطة إلى واحد من عائلة B7 (CD80 أو CD86) على المنبه (انظر الفصل الأول). إذا تلقت الخلية التائية كلا الإشارتين ستصبح مفعلة عندها وتتكاثر وتنتج السيتوكينات. إذا لم تشرك جزيئات منبهة مساعدة، فإن التنبيه عبر مستقبلة الخلية التائية لوحدها يؤدي إلى عدم استجابة طويل الأمد أو موت الخلايا التائية بالاستماتة. إن تعبير هذه الجزيئات المنبهة المساعدة محكم التنظيم. يقتصر التعبير البنيوي على خلايا متخصصة

مقدمة للمستضد مثل الخلايا المتغصنة. وذلك بفرض أن توزيعها وأنماط إعادة الدوران، لا يحتمل أن يحدث التآثر بين الخلايا CD4 والخلايا المتغصنة إلا في الأنسجة اللمفانية الثانوية مثل العقد اللمفية. يعني التعبير المقيد للجزيئات المنبهة المساعدة أنه حتى وإن تعرفت الخلية التائية على مركب الببتيد النوعي للنسيج/ جزيء مركب التوافق النسيجي الرئيسي (مثل: المستضد المشتق من خلية الجزر البنكرياسية)، يحتمل أن يتلو ذلك الاستعطال عوضاً عن التفعيل لأنه لن يكون هناك خلايا مقدمة للمستضد متوفرة (وكذلك إشارات منبهة مساعدة) في الأنسجة الصحيحة. يمكن إثارة تعبير الجزيئات المنبهة المساعدة على الخلايا الأخرى بمختلف المنبهات بالارتباط مع الالتهاب أو ضرر الخلية عادة. وعلى كل حال وبسبب النمط المقيد من إعادة دوران اللمفاويات، فإن الخلايا المفعلة سابقاً فقط سوف تطال المقرات المحيطية هذه والأكثر احتمالاً أن هذه الجزيئات المنبهة المساعدة المحيطية تحافظ على استمرارية، عوضاً عن ابتداء، الاستجابة المناعية الذاتية.

تستطيع الخلايا التائية المفعلة أيضاً أن تعبّر جزيئات سطح الخلية التي تكون مماثلة في البنية للجزيئات المنبهة المساعدة ولكنها تبدي تأثيراً سلبياً على تفعيل الخلايا التائية وخاصة CTLA-4 التي تملك بنية مماثلة لـ CD28 وترتبط بنفس الجينات. يحرض ارتباط CD80 أو CD86 إلى CTLA-4 الاستعطال أو الموت بالاستماتة، بنظير سلبي للتنبيه المساعد الذي قد يكون مهماً في إنهاء استجابة مناعية ما في مقر معين. يتم تأكيد أهمية الموت بالاستماتة للمفاويات المتفاعلة ذاتياً في الوقاية من الداء المناعي الذاتي بتطور المناعة الذاتية في مرضى مصابين بعيوب جينية في التحكم بالاستماتة (انظر الجدول 5-4).



(الشكل2-5): كيفية الحفاظ على التحمل المحيطي



(الشكل 5-3): تمثيل مبياني لسبل إعادة الدوران المختلفة التي تتبعها الخلايا التائية الأصيلة (الخط المنقط) والخلايا التائية التي تعرضت مسبقاً للمستضد (الخط المستمر)

الكبت (Suppression):

تتضمن الآليات الأخرى للتحمل المحيطي الكبت الفعال للخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً بالتجمعات المثبطة للخلايا التائية التي تتعرف على نفس المستضد والتي تدعى الخلايا التائية المثبطة. إن وجود الخلايا التائية المثبطة قد ولّد قدراً كبيراً من الجدل خلال عدة سنوات. كان من السهل دائماً وبشكل نسبي إيضاح الكبت النوعي للمستضد في الحيوانات ولكن ثبت صعوبة عزل تجمع مميز من الخلايا ذات وظيفة كابتة. أما الآن فقد أصبح أوضح كيفية عمل الكبت لبعض أشكال الخلايا التائية. تكتنف الآلية الأفضل تمييزاً السيتوكينات المنتجة بتنبيه المستضد والتي إما أن تثبط أو تغير تفعيل الخلايا التائية المجاورة. وعلى سبيل المثال، فإن ذلك يمكن أن يحدث باستجابة الخلايا التائية المساعدة 2 المثبطة بشكل نوعي لاستجابة الخلايا التائية المساعدة 1 مع الإنترلوكين 4 أو الإنترلوكين 10 عبر إنتاج الخلية التائية لسيتوكين العامل المحول للنمو بيتا (Transforming growth factor β) الكابت القوي للمناعة (انظر الشكل 5-2).

(الجدول 5-4): عيوب الجينة الواحدة التي تمنح بصيرة في الأمراض المناعية الذاتية

العيب الجيني أو المنابلة الجينية التجريبية	الداء المناعي الذاتي المشاهد كنتيجة للعيب الجيني	مؤشرات المناعة الذاتية
عوز مكونات السبيل التقليدي الباكرة للمتممة C1 q، C2، C4. داء نادر في البشر و في الفأر المصروع	الذئبة الحمامية المجموعية	السبيل التقليدي الباكر للمتممة هام في تصفية المركبات المناعية والتخلص من الحطام داخل الخلوي وهكذا يحد من تقديم المستضدات الذاتية
الداء الورمي الحبيبي المزمن (عيب في مركب إنزيم NADPH أكسيداز). داء بشري نادر	الذئبة الحمامية القرصية	كسح البلعميات وتخريب الحطام الخلوي
عوز Fas (CD95):يحرض ارتباط Fasعلى سطح الخلية الاستماتة. داء بشري نادر وذرية قربى من الفئران	الفئران:اضطراب مشابه للذئبة البشر: تكاثر لمفاوي ومناعة ذاتية للخلايا الحمراء/الصفيحات	تحذف الاستماتة اللمفاويات المتفاعلة ذاتياً المحتملة وخاصة الخلايا البائية
عوز Bcl-2 في الفئران المصروعة (جزيء داخل خلوي يثبط الاستماتة)	اضطراب مشابه للذئبة	كسابقه
التعبير المفرط لعامل نخر الورم ألفا في الفئران المصابة بطفرة عامل نخر الورم ألفا	داء مفصلي مخرب يشبه التهاب المفصل الروماتويدي	دور مفتاحي لعامل نخر الورم في التهاب المفصل
التعبير المفرط لـ HLA-B27 البشري في الفئران المصابة بالطفرة	داء عديد الأجهزة مع بعض الشبه لالتهاب الفقار المقسط. التطور معتمد بشكل حرج على النبيت المعوي	ارتباط مباشر بين جزيء مستضد الكريات البيض البشرية هذا وبين نمط الالتهاب المشاهد في التهاب الفقار المقسط. يشير إلى العدوى كمحرض
غياب CTLA-4 (جزيء الخلية التائية المكتنف في الإشارة الثانية السلبية). CTLA-4 في الفئران المصروعة	اضطراب مشابه للذئبة مع تكاثر لمفاوي	الإشارة السلبية الثانية هامة في إقفال الخلايا المتفاعلة ذاتياً
غياب عامل النمو المحول بيتا (سيتوكين ذو تأثير مثبط قوي على الخلايا التائية).عامل النمو المحول بيتا للفئران المصروعة	اضطراب مناعي ذاتي متعدد الأجهزة	التنظيم السلبي للخلايا التائية مهم في الحد من المناعة الذاتية

5-4-4 تحمل الخلية البائية:

تحمل الخلية البائية أقل اكتمالاً من تحمل الخلية التائية لأنه لا يوجد مكافئ للتوتة في تطور الخلية البائية. يعمل تحمل الخلية البائية بمستوى محيطي عوضاً عن المركزي: يُحَد إنتاج الأضداد المتفاعلة ذاتياً بشكل رئيسي بنقص مساعدة الخلية التائية للمستضدات الذاتية. يتم إنتاج خلايا بائية جديدة بشكل مستمر من طلائع نقي العظم والعديد من هذه متفاعلة ذاتياً. إن عملية فرط الطفرة الجسدية لجينات الجلوبولينات المناعية في الخلايا البائية الناضجة في المراكز المنتشة (Germinal centers) للعقد اللمفية تملك أيضاً احتمال توليد الأضداد الذاتية. إذا ارتبطت خلايا بائية حديثة التطور أو مفرطة الطفرة حديثاً بالمستضد الملائم في غياب مساعدة الخلية التائية فإن الخلية البائية سوف تتعرض للاستماتة أو الاستعطال. وهكذا هناك بعض التشابهات بين تفعيل تحمل الخلايا التائية والبائية في أنه يلزم إشارتين للتفعيل ووجود إشارة نوعية للمستضد لوحدها يؤدي للموت أو الاستعطال. قد يقود الكبت الفعال من قبل الخلايا التائية أيضاً إلى تحمل الخلية البائية ولكن هذا غير مفهوم بشكل جيد.

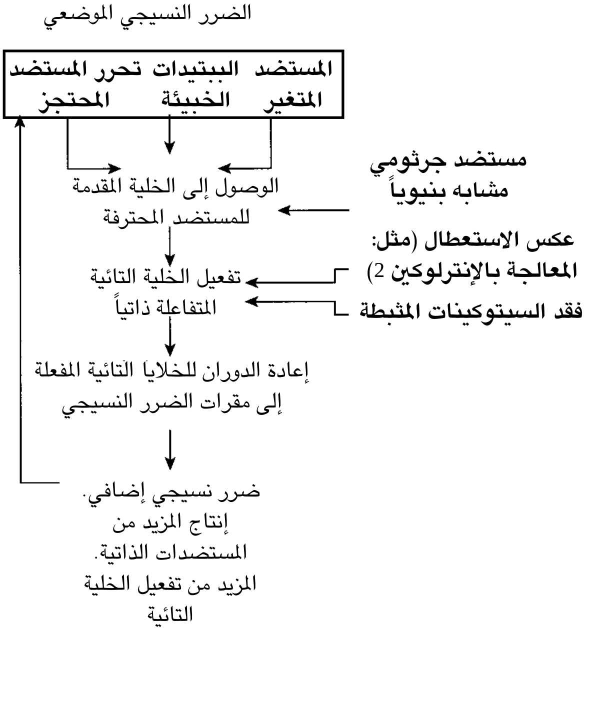
5-5 كيف ينهار التحمل؟

التغلب على التحمل المحيطي:

من غير الممكن الفهم التام لانهيار التحمل في الوقت الحاضر. فقد تكون هناك عدة آليات منفصلة مكتنفة. يبدو محتملاً أن التغلب على التحمل المحيطي للخلايا التائية هو الحاجز الرئيسي، وقد يكتنف ذلك عكس الآليات الفعالة أو التغلب على العمليات الواقية. تتضمن الحالات التي يمكن أن يحدث فيها انهيار عابر للتحمل والمناعة الذاتية العداوى والضرر النسيجي غير النوعي. من السهل أيضاً إثارة الداء المناعي الذاتي في حيوانات التجربة بواسطة إشراك التمنيع بواسطة بروتين ذاتي مع منبه مناعي غير نوعي قوي (أو مساعد). يحدث الإنتاج المستمر للأضداد الذاتية في بعض المرضى بدون مرض وخاصة أقرب الأقرباء لمرضى الداء المناعي الذاتي ومع تقدم العمر. يمكن أن يحدث عكس الاستعطال لدى

التعرض لسيتوكينات معينة و خاصة الإنترلوكين 2. شوهد تطور أو تفاقم سوء الداء المناعي الذاتي بعد العلاج بالإنترلوكين 2 من أجل الخباثة (الحالة 5-4).

تم إيضاح عكس الكبت في النماذج الحيوانية كما في الفئران والجرذان. يبدو أن الخلايا البائية الكابتة حساسة بشكل غير عادي للأدوية السامة للخلايا مثل السيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide). ليس هناك حتى الآن أمثلة على التثبيط الانتقائي لكبت الخلايا التائية في البشر. تشاهد الأهمية المحتملة للكبت في الوقاية من المناعة الذاتية في النماذج الحيوانية حيث يؤدي فقد السيتوكينات الكابتة للمناعة إلى المناعة الذاتية واسعة الانتشار (انظر الجدول 5-4).



(الشكل 5-4): كيف يؤدي انهيار التحمل للداء المناعي الذاتي وانتشار الاستجابات إلى الحاتمات

(الحالة 5-4) المعالجة بالإنترلوكين 2 والتهاب المفاصل الروماتويدي:

تجلت الحالة في رجل يبلغ من العمر ثلاثة وخمسين عاماً راجع طبيبه الممارس العام بسبب ألم في القطن الأيمن و بيلة دموية (Hematuria) متقطعة. كان التاريخ المرضي الوحيد لديه إصابته بالتهاب مفاصل روماتويدي تجلى في عمر اثنين وأربعين عاماً ولكنه كان حالياً في حالة هدأة بدون أية أدوية إضافية. كشف الفحص وجود كتلة كبيرة تنشأ ظاهرياً من الكلية اليمنى. أوضحت الاستقصاءات التالية التي أجراها أخصائي الكلى وجود ورم كبير يشغل أغلب الكلية اليمنى بدون وجود بينة على النقائل البعيدة. أجرى الطبيب استئصالاً للكلية اليمنى (Right nephrectomy)، وأثبت الفحص الهيستولوجي أن الورم كان سرطانة الخلية الكلوية. بقي المريض بحالة جيدة في السنتين التاليتين ولكن تطور لديه بعد ذلك ألم ظهري وخيم. أوضحت الدراسات الشعاعية الإضافية وجود نقائل (Metastases) واسعة الانتشار في العظم، والكبد والرئتين. تعرض المريض للعلاج بالإنترلوكين 2 البشري المأشوب كجزء من تجربة إكلينيكية للمعالجة الكيميائية والمناعية المشتركة. وبعد عشرة أيام من تلقي الإنترلوكين 2، حدث لديه وهيج وخيم لحالة التهاب المفصل الروماتويدي لديه مما استلزم المعالجة بالكورتيكوستيرويدات. لم يعط المزيد من الإنترلوكين 2 وهدأ التهاب المفاصل لديه. لم يستجب الداء الخبيث المنتثر لديه للمعالجة الكيميائية وتوفي بعد ثمانية أسابيع في مأوى رعاية المحتضرين المحلي.

قد ينجم التغلب على التحمل المحيطي من الوصول غير الملائم للمستضدات الذاتية إلى الخلايا المقدمة للمستضد، التعبير الموضعي غير الملائم للجزيئات المنبهة المساعدة أو بتغيير الطرق التي تُقدم بواسطتها الجزيئات الذاتية إلى الجملة المناعية (الشكل 5-4). يكون كل ما سبق أكثر احتمالاً للحدوث عندما يوجد الالتهاب أو الضرر النسيجي المحرض إما بالعدوى الموضعية أو عوامل فيزيائية. يزيد الالتهاب الموضعي مرور المستضدات الذاتية إلى العقد اللمفاوية الناحية (Regional lymph nodes) (وبذلك إلى الخلايا المقدمة للمستضد) ويحث أيضاً تعبير جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي وضمن ظروف معينة الجزيئات المنبهة المساعدة. يمكن أن يسبب ازدياد فعالية الإنزيمات الحالة للبروتين في مقرات الالتهاب أيضاً انهيار كلا البروتينات داخل وخارج الخلايا مؤدياً لتقديم تركيزات مرتفعة من الببتيدات (غير موجودة بمستويات جديرة بالاعتبار في التوتة السوية) إلى الخلايا التائية المستجيبة (انظر الشكل 5-1). تعرف هذه الببتيدات الغريبة بالحاتمات الخبيئة (Cryptic epitopes). يمكن أن تغير تراكيب الببتيدات الذاتية أيضاً بواسطة الڤيروسات، أو الجذور الحرة، أو الإشعاع المؤين متجاوزة بذلك التحمل المتوطد سابقاً. وبالنسبة للمستضدات التي تحتجز من الجملة المناعية قد تتحرر مستضدات كافية بسبب الضرر النسيجي بادئة استجابة مناعية.

التمويه الجزيئي:

قـد يحـرض التـمـاثل البنيـوي بين البـروتينات الذاتيـة و تلك من المكروبات استجابة مناعية ذاتية أيضاً. قد يتفاعل ببتيد ذاتي بتركيزات ضئيلة وبدون أن يطال خلايا ملائمة مقدمة للمستضد بشكل متصالب مع ببتيد ميكروبي مشابه تركيبياً. سوف تسبب هذه التفاعلية المتصالبة في العداوى المجموعية توسع تجمع الخلايا التائية المستجيبة والتي قد تتعرف لاحقاً على الببتيد الذاتي إذا سمحت الظروف الموضعية (مثل: الضرر النسيجي) بتقديم ذلك الببتيد ووصول الخلايا التائية إلى الأنسجة. تعرف هذه العملية بالتمويه الجزيئي (الحالة 5-5 والجدول 5-5).

(الجدول 5-5): التمويه الجزيئي: المستضدات المكروبية والمستضدات الذاتية محتملة الاكتناف في هذه العملية

المستضد المكروبي	المستضد الذاتي ذو البنية المماثلة	الأمراض التي قد يلعب التمويه الجزيئي التالي دوراً فيها*
بروتين M لزمرة العقديات A	مستضد موجود في العضلة القلبية	الحمى الروماتيزمية
بروتينات الصدمة الحرارية الجرثومية	بروتينات الصدمة الحرارية الذاتية	روابط مقترحة مع أمراض مناعية ذاتية متعددة ولكن لا شيء مثبت
البروتين النووي لكوكساكي B4	نازعة كربوكسيل جلوتامات خلية الجزر البنكرياسية	الداء السكري المعتمد على الإنسولين
البروتينات السكرية للعطيفة الصائمية	الجانجليوزيد والدهون السكرية المرتبطة بالميالين	متلازمة جيَّان ـ باريه
بروتين الصدمة الحرارية من الإيشيركية القولونية	الأنماط الفرعية لسلسلة بيتا من HLA-DR المحتوية الحاتمة المشتركة لالتهاب المفصل الروماتويدي	التهاب المفصل الروماتويدي

** بشكل عام، كان أسهل بكثير إيضاح التماثل البنيوي بين المستضدات المكروبية والذاتية من إثبات أن هذا التشابه يلعب دوراً في إمراض الداء.*

(الحالة 5-5) متلازمة جيان ـ باريه:

تطور لدى رجل يبلغ من العمر ثلاثة وعشرين عاماً أعراضاً مشابهة للنزلة الوافدة، إسهالاً وخيماً وألماً بطنياً بعد أربعة أيام من حضوره حفل غداء حيث أكل من إناء الدجاج. تطورت الأعراض المعدية المعوية في ثلاثة أشخاص آخرين كانوا قد حضروا نفس الحفلة. هدأت هذه الأعراض خلال أيام قليلة. أظهرت زروع البراز المأخوذ من الأشخاص الأربعة نمو *العطيفة الصائمية (Campylobacter jejuni)*. بعد عشرة أيام من حدوث الإسهال تطور لدى المريض ألم منتشر حول كتفيه وإليتيه مع شعور بالدبابيس والإبر في يديه وقدميه. وخلال الأسبوع التالي، تفاقمت التغيرات الحسية وانتشرت لتشمل ذراعيه وساقيه. أصبحت أطرافه أضعف بشكل متفاقم وبعد ثمانية أيام من حدوث الأعراض العصبية لم يعد يستطيع الإمساك بفنجان أو الوقوف بدون مساعدة.

تم إدخال المريض المستشفى ووجد لديه ضعف متناظر قاصي في الأطراف مع فقد حسي بشكل القفازات والجوارب إلى مستوى المرفقين والركبتين. أظهرت دراسة توصيل العصب بينات اعتلال عصبي مختلط حركي وحسي وأظهر فحص السائل النخاعي لديه مستوى بروتيني شديد الارتفاع 4 جرام/لتر بدون أي ازدياد في عدد الخلايا في السائل النخاعي. وجدت عيارات مرتفعة من أضداد الجلوبولين المناعي M و G للعطيفة الصائمية في دمه المحيطي. وضع تشخيص متلازمة جيَّان ـ باريه [Guillian- Barré] (الاعتلال العصبي العديد الالتهابي الحاد) المحرض بعدوى العطيفة الصائمية احتمالاً.

عولج بجرعات مرتفعة من الجلوبولينات المناعية وريدياً لكن حالته تدهورت مع ضعف العضلات التنفسية واحتاج للتهوية الميكانيكية. تحسنت حالته ببطء وكان قادراً على التنفس العفوي بعد أسبوعين. تحسنت قوته والأعراض الحسية ببطء مع العلاج الطبيعي المكثف لكن بعد سنة من العلة البدئية كان لا زال لديه ضعفاً معتبراً في يديه وقدميه.

في حالة إذا ما تم انهيار التحمل إلى ببتيد معين، فإن العملية الناتجة من الالتهاب قد تسمح بتقديم المزيد من الببتيدات. تتسع الاستجابة المناعية ويتسارع تضرر الأنسجة الموضعي. تعرف هذه العملية المشابهة للدومينو بانتشار الحاتمة (Epitope spreading) (انظر الشكل 5-4). أفضل ما يوضح ذلك في النماذج التجريبية حيث يمكن أن يؤدي التمنيع ببتيد مفرد من بروتين موجود في أغماد الأعصاب الميالينية (المعروف بالبروتين الأساسي المياليني MBP) إلى التهاب واسع الانتشار في الجملة العصبية المركزية مع استجابة مناعية ضد العديد من الببتيدات الموجودة في كلا البروتين الأساسي المياليني وبروتينات الجملة العصبية المركزية الأخرى.

تختلف الاحتياجات للتنبيه المساعد لتفعيل الخلية التائية مع تمايز الخلايا التائية: فالخلايا التائية التي لم تتعرض مسبقاً للمستضد (الخلايا التائية الأصيلة) تحتاج التنبيه المساعد عبر جزيء التفريق العنقودي CD28 لكي تساهم في الاستجابة المناعية. وعلى كل حال، فإن الخلايا التائية المفعلة سابقاً يمكن أن تُحرَض على التكاثر وإنتاج السيتوكينات بضروب أكثر اتساعاً من الإشارات المنبهة المساعدة، المحرَّضة عبر جزيئات الالتصاق المعبرة بمقادير متزايدة على هذه الخلايا. وهذا يعني أن الخلايا المتفاعلة ذاتياً المفعلة سابقاً سوف لن يعاد دورانها بشكل أكثر حرية إلى الأنسجة المصابة بالالتهاب فحسب (بسبب ازدياد تعبير جزيئات الالتصاق) ولكنها سوف تكون أكثر سهولة للتفعيل حالما تصل إلى النسج المحتوية لمركب الببتيد الذاتي/ مركب التوافق النسيجي الرئيسي المناسب. وهذا يشير إلى أنه في حال إذا ما تم انهيار حاجز التحمل، فقد يكون من السهل نسبياً استمرار الاستجابات المناعية الذاتية.

ولذلك، فمن الواضح كيف أن حالة من الالتهاب الموضعي، وخاصة بوجود مُمْرض ما لديه بعض التماثل البنيوي مع مستضد ذاتي، من المحتمل أن تستطيع تحريض عملية ممراضة متفاعلة ذاتياً ذاتية الاستمرار (انظر الشكل 5-4). وعلى كل حال فإنه من الواضح وبقدر مساو أنه بينما تحدث الاستجابات المناعية الذاتية العابرة بشكل عام بعد العدوى أو أشكال أخرى من الضرر النسيجي، فإن تطور المناعة المستمرة نادر نسبياً. إن معرفتنا للعوامل المختصِرة للاستجابات المناعية الذاتية ضعيفة و لكنها مهمة لفهم كلا الإمراض والعلاج للداء المناعي الذاتي. يبدو محتملاً أن عيوباً أصغرية جينية أو مكتسبة في الآليات التنظيمية السوية قد تشترك لكي تسمح بفشل عمليات الإيقاف.

6-5 مالذي يقدح زناد المناعة الذاتية؟

إن التآثر بين العوامل الجينية والبيئية مهم للغاية في إحداث الداء المناعي الذاتي كما في أغلب الأمراض المزمنة المركبة، رغم أن من الأسهل التعامل مع هذه العوامل بشكل منفصل.

1-6-5 العوامل الجينية:

أثبتت دراسات التوائم و العائلات وجود مساهمة جينية في كل الأمراض المناعية الذاتية المدروسة (الجدول 5-6). قد تتعنقد أمراض مناعية ذاتية متعددة في نفس العائلة (انظر الحالة 3-5). والمناعة الذاتية دون الإكلينيكية أكثر شيوعاً بين أعضاء العائلات من المرض الصريح. تكتنف المساهمة الجينية للداء المناعي الذاتي في الأعم الأغلب جينات متعددة. وعلى كل حال هناك عدد من العيوب الجينية المفردة في كلا البشر وحيوانات المختبر التي يمكن أن تؤدي للمناعة الذاتية (انظر الجدول 5-4). في بعض العائلات يبدو أن المناعة الذاتية الصماوية التي تصيب أعضاء متعددة موروثة بنمط جسدي سائد. و في بعض هذه العائلات فإن هذا النمط من المرض مرتبط بشكل قوي إلى النمط الفرداني HLA A1 B8 DR3، ولكن

في آخـرين يـرتبط الـداء بجين مـجـهـول الوظيـفـة على الكرومـوسـوم 21 (يصـاب الأشـخـاص المصـابين فـي هذه العـائلات الأخـيرة بداء المبـيضـات الفمـوي المخـاطي المزمن أيضـاً). بالإضـافـة إلى هذه المتـلازمـات الصـمـاوية المتـعددة المناعـية الذاتيـة فـهناك عدد من عيـوب الجينات المفـردة الأخرى (المميـزة بشكل أفضل) حيث يتوفـر بعض الفـهم لآلية المناعة الذاتيـة. إن بعض عيوب الجينات المفردة هـذه يكتنف عيوباً في الاستماتة أو انهيار الاستعطال الذاتي ويكون متوافقاً مع آليات التحمل المحيطي وقـد نوقش انهـيـارها فـيـمـا سـبق (انظر الجـدول 5-4). تعطي هـذه الاضطرابات تبصـرات مفـيدة في الطرق التي يمكن أن تتـآثر بـها الاختـلافـات الجـينية الطفـيفـة المتعددة (كل واحدة بذاتها غير قادرة على إحداث المناعة الذاتية) والعوامل البيئية لكي تسمح للداء المناعي الذاتي بالتطور.

إن العـديد من الارتبـاطات الأقـوى والأفـضل تجليـاً بـين الجـينات و المناعـة الذاتية تكتنف متـفـاوتات متـعددة أو ألائل (Alleles) من مـركب التوافـق النسـيجي الرئيسي، كما يمكن أن يُتَوقع من الدور المركزي لنواتج العديد من هذه الجينات في وظيـفـة الخلـيـة التـائيـة وفي اكـتناف جـينات أخـرى من مـركب التـوافق النـسـيـجي الرئيـسي في التـحكم بـالمناعـة والالتـهـاب (مـثل: الجـينات التي تُرمّز عـوامل النخـر النسيجي). نوقشت بيولوجيا مـركب التوافـق النسيجي الرئيسي في الفصل الأول. تطور فـهم العـلاقة بين مـتفـاوتات مـركب التـوافق النسـيجـي الرئيسي والمنـاعة الذاتيـة من مـجـرد دراسـات ترابط خـام إلى تمييـز عـلاقـة أكثـر إحكامـاً بين الداء و الجـزيء المعين ضـمن ألائل مـعينة لمركب التوافق النسـيجي الرئيـسي (الجـدول 5-7). وصـف الارتبـاطات بين مسـتضـد الكريات البيض البشـرية وبين المرض فـي البداية بتعـبير واحد أو أكثر من ألائل مستضد الكريات البيض البشرية.

(الجدول 5-6): المساهمة الجينية في الداء المناعي الذاتي. ازدياد الاختطار في الأخوة والأخوات لأولئك المصابين بالداء المناعي الذاتي

	التهاب المفصل الروماتويدي	الداء السكري المعتمد على الإنسولين	التهاب الفقار المقسط	التصلب المتعدد	الذئبة الحمامية المجموعية
تواتر الداء في السكان (الانتشار) ٪	1	0.4	0.13	0.1	0.1
تواتر الداء في الأشخاص الذين لديهم شقيق مصاب ٪	8	6	7	2	2
ازدياد الاختطار بوجود شقيق مصاب+	8 x	15 x	54 x	20 x	20 x
تواتر الداء في الأشخاص الذين لديهم توأم متماثل مصاب	30	34	50	26	24
ازدياد الاختطار بوجود توأم متماثل مصاب مقارنة مع شقيق غير توأم×	3.5 x	5.7 x	7.1 x	13 x	12 x
ازدياد الاختطار بوجود توأم متماثل مصاب مقارنة مع التعداد العام للسكان	30 x	85.5 x	383 x	260 x	240

+ إن ازدياد الاختطار في شقيق قد يعكس كلا العوامل الجينية والبيئية

** الازدياد الإضافي في الاختطار في التوائم المتماثلة (أحادية الزيجوت) يعطي مقياساً إضافياً للمكون الجيني في هذه الأمراض. رغم أن اختطار المرض مزداد بشدة في التوائم المتماثلة يبقى الداء مقتصراً على إصابة قلة ممن لديهم توأم مصاب مما يؤكد أن العوامل البيئية تملك بعض الدور لكي تلعبه.*

(الجدول 5-7): الأدواء المناعية الذاتية الشائعة مع ارتباطاتها الرئيسية بمستضد الكريات البيض البشرية

الداء	الارتباط مع مستضد الكريات البيض البشرية	النوعية الجزيئية	العلاقة بالإمراض
التهاب المفصل الروماتويدي	DR4+DR1	متوالية من خمس أحماض أمينية تتوضع في الثلم الرابط للببتيد من HLA-DR	غير واضح ؟ تؤثر على ارتباط الببتيد المستضدي إلى مركب التوافق النسيجي الرئيسي
الداء السكري المعتمد على الإنسولين	DR3+DR4	حمض أميني مفرد في الموقع 57 في سلسلة بيتا من HLA-DQ	كسابقه
الذئبة الحمامية المجموعية	DR3	ارتباط محتمل مع جينة عديمة الألائل للمكون الرابع للمتممة، والمرتبط مع DR3	معالجة المركب المناعي المعيبة
الداء المناعي الذاتي للعضو: أديسون الدرقية فقر الدم الوبيل الوهن العضلي الوبيل	DR3 (بالارتباط مع النمط الفرداني A1 B8 DR3)	مجهول	غير واضح ولكن هذا النمط الفرداني يرتبط مع استجابة ضدية شديدة لكلا المستضدات الذاتية وغير الذاتية

أدى مزيد من الدراسات الجينية وازدياد الفهم للوراثيات الجزيئية لجملة مركب التوافق النسيجي الرئيسي/ مستضد الكريات البيض البشرية إلى تمييز

علاقة أكثر دقة بين نمط مستضد الكريات البيض البشرية والداء. يمكن في بعض الأمراض تمييز الارتباط بدقة لامتلاك حمض أميني واحد أو أكثر في موضع معين في جزيء مستضد الكريات البيض البشرية. لا تترافق الألائل التي لا تملك هذه الأحماض الأمينية المعينة في هذا المقر بالداء. رغم هذا الوصف للترابط في المستوى الجزيئي، فإن العلاقة مع إمراض المرض تبقى غير واضحة في أغلب الحالات. تم الحصول على بعض هذه المشاهدات الأكثر جدارة بالاعتبار من تحليل سلالات من حيوانات التجارب التي تطورت لديها المناعة الذاتية بشكل عفوي وعلى سبيل المثال الفأر غير البدين المصاب بالسكري (NOD). اكتنف تراتب الجينات في تطور المناعة الذاتية: جينات مركب التوافق النسيجي الرئيسي هي الأكثر أهمية ولكن يساهم أيضاً 12-14 جينا آخر تتراوح وظائفها من السيطرة على الاستجابة المناعية إلى عوامل تؤثر على وظيفة العضو المستهدف ذو العلاقة (في هذه الحالة جزر لانجرهانس).

2-6-5 العوامل البيئية:

تعرّف العوامل البيئية كمحرضات محتملة في المناعة الذاتية وتتضمن الهرمونات، العدوى، الأدوية العلاجية وعوامل أخرى متنوعة مثل الإشعاع فوق البنفسجي.

الهرمونات:

أحد أكثر الملاحظات الوبائية وضوحاً فيما يتعلق بالأمراض المناعية الذاتية أن احتمال إصابة الإناث أكثر بكثير من الذكور. وينما يبدو بوضوح أن هذا عامل جيني، فيبدو أن عوامل هرمونية تلعب دوراً رئيسياً في ازدياد الانتشار في الإناث، وبما أن هذه يمكن منابلتها خارجياً فربما كان أفضل اعتبار لها مع عوامل بيئية أخرى. تكون ذروة الحدوث في أغلب الأمراض المناعية الذاتية من ناحية العمر خلال سنوات النشاط التوالدي وتتواجد الكثير من البينات التجريبية وبعض البينات الإكلينيكية التي تشير إلى الإستروجينات كعوامل محرضة. تثبط إزالة المبيضين حدوث المناعة الذاتية العفوية في النماذج الحيوانية (خاصة نماذج الذئبة الحمامية

المجموعية) ويسرع إعطاء الإستروجين حدوث المرض. الآلية المستبطنة لهذه العلاقة غير واضحة لكن البينات توحي بأن الإستروجينات يمكن أن تنبه أنماطاً معينة من الاستجابة المناعية. لهرمون النخامية البرولاكتين مفعولات منبهة مناعياً، خاصة على الخلايا التائية. تتدفق مستويات البرولاكتين حالاً بعد الحمل وقد يمكن ربط هذا مع الميل لبعض الأمراض المناعية الذاتية وخاصة التهاب المفاصل الروماتويدي لأن يحدث في هذا الوقت.

العدوى (Infection):

أوضح ما تكون العلاقة بين العدوى والمناعة الذاتية في وضع التمويه الجزيئي المناقش فيما سبق (انظر الجدول 5-5) لكن تتواجد روابط أخرى محتملة. قد تلعب عدوى العضو المستهدف دوراً رئيسياً في التنظيم الصاعد الموضعي للجزيئات المنبهة المساعدة وكذلك في تحريض الأنماط المتغيرة من انهيار المستضد وتقديمه، وهذا يؤدي إلى المناعة الذاتية بدون التمويه الجزيئي. بذلت محاولات متكررة في بعض الأمراض المناعية الذاتية خاصة التهاب المفصل الروماتويدي والتصلب العديد للبحث عن عداو مختبئة ولكنها حتى الآن بدون نجاح.

قد تبدي العدوى أيضاً تأثيراً مختلفاً بشكل تام على الداء المناعي الذاتي كما لوحظ في (القسم 3-5). تميل الأمراض المناعية الذاتية لأن تكون أقل شيوعاً في أجزاء من العالم تحمل عبئاً كبيراً من الأمراض الطفيلية والعداوى الأخرى. والمثير أنه في بعض النماذج الحيوانية للمناعة الذاتية (مثل الفأر السكري غير البدين NOD) يمكن أن يُثبَّط تطور الداء بشكل وصفي بإبقاء الحيوان في بيئة مختبرية ذات انتشار مرتفع للعدوى. إن حفظ نفس الحيوانات في ظروف خالية من الجراثيم يعزز تطور المناعة الذاتية. إن الآليات الكامنة وراء التحصين غير النوعي من المناعة الذاتية بالعدوى (ومن المحتمل عوامل بيئية أخرى) غير واضحة.

الأدوية:

يرتبط العديد من الأدوية مع تطور التأثيرات الجانبية التحساسية الذاتية والتي قد تملك مكوناً مناعياً ذاتياً في إمراضها. قد تحرض الأدوية مختلف الاستجابات المناعية الباثولوجية. ومن المهم التفريق بين استجابة مناعية للدواء سواء

بشكله الأصلي أوكان مركباً مع جزيء من الثوي وبين حدثية مناعية ذاتية حقيقية محرضة بالدواء. تكون الآلية الأولى لفرط التحسس الدوائي قابلة للعكس عادة لدى سحب الدواء، بينما قد تتطور الحدثية الثانية بشكل مستقل عن العلاج بالدواء وتحتاج بعض أشكال العلاج بالكبت المناعي (الجدول 5-8). هذا التمييز مقابل لذاك ما بين المتلازمات المناعية الذاتية المحرضة بالعدوى وتلك المتلازمات ذات المظاهر المناعية الذاتية الناجمة عن العدوى الثابتة. إن الحدود بين فرط التحسس الدوائي والمناعة الذاتية قد تكون مشوشة، وذلك لأن بعض المتلازمات قد تستجيب في النهاية للامتناع عن الدواء ولكنها تستمر لمدة مختلفة مع غياب الدواء الواضح (الحالة 5-6).

(الحالة5-6) الذئبة الحمامية المجموعية المحرضة بالمينوسيكلين (Minocycline):

أُحيلت امرأة موفورة الصحة سابقاً تبلغ من العمر ثلاثة وعشرين عاماً إلى عيادة الروماتيزم بسبب تاريخ مرضي مدته أربعة شهور من الألم والتورم في المفاصل الصغيرة ليديها مرتبطة مع طفح لطخي على جسر الأنف لديها وعلى براجمها (Knuckles). أظهر الفحص التهاب زليلي (Synovitis) متناظر بسيط في اليدين وبقع متقلسة حمراء على براجمها ووجهها متوافقاً مع طفح التحسس الضوئي. كان الضغط الدموي لديها سوياً وأظهر اختبار الشريط في البول عدم وجود دم أو بروتينات. أظهرت الاستقصاءات سواء تعداد الدم الكامل، اليوريا والكرياتينين. كانت سرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) مرتفعة بشكل معتبر بمقدار 43مم/ ساعة. كانت الأضداد مضادة النوى موجودة بعيار 1000/1 وذات طرز متجانس. كانت أضداد الدنا مزدوج الطاق وكذلك المستضدات النووية القابلة للاستخلاص غير موجودة. تم وضع تشخيص الذئبة الحمامية المجموعية البسيطة وعولجت بالأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية والهيدروكسي كلوروكين. أعطيت النصح أيضاً بتجنب الضوء فوق البنفسجي.

فشلت أعراضها في التحسن خلال الأشهر الستة التالية ووضعت بالاعتبار المعالجة بجرعة منخفضة من الكورتيكوستيرويدات. وعلى كل حال رفضت المعالجة بالستيرويدات لأنها كانت قد قرأت حول تأثيراتها الجانبية وكانت قد قرأت أن هذا الدواء قد يسبب عودة العُدّ ـ حب الشباب (Acne) المزعج لديها. عند هذه النقطة أوضحت أنها كانت تتناول علاجاً بجرعات يومية منخفضة من المضاد الحيوي مينوسيكلين (Minocycline) في السنين الأربعة الأخيرة بسبب العُدّ الوخيم السابق لديها. لم تشر إلى هذا من قبل لأنها كانت تأخذ هذا النوع من العلاج لمدة طويلة لدرجة أنها لم تشعر أن ذلك قد يكون له علاقة بمشاكلها الحديثة. تم إيقاف المينوسيكلين واختفت المظاهر الإكلينيكية والمختبرية للذئبة الحمامية المجموعية خلال الأشهر الستة التالية مما يؤكد التشخيص المصحح للذئبة الحمامية المجموعية المحرضة بالمينوسيكلين. استمر العد لديها في هدأة بدون علاج.

(الجدول 5-8): متلازمات ذات سببيات مناعية ذاتية محتملة محرضة بواسطة الأدوية العلاجية

المتلازمة	الدواء
التهاب الكبد المزمن الفعال فقر الدم الانحلالي مضاد الغشاء القاعدي الكببي الوهن العضلي الوبيل الفقاع	هالوثان *(مخدر عام)* ميثيل دوبا *(مضاد فرط الضغط)* د.بنسلامين *(التهاب المفاصل الروماتويدي)* د.بنسلامين
الذئبة الحمامية المجموعية	هيدرالازين *(مضاد فرط الضغط)* بروكايناميد *(مضاد للانظميات)* د.بنسلامين مينوسيكلين *(مضاد حيوي يعطى للعُدّ)* د.بنسلامين تريبتوفان *(مضاد اكتئاب)*
التهاب كبيبات الكلى المتلازمة الشبيهة بتصلب الجلد	

الآليات المستبطنة للمناعة الذاتية المحرضة بالأدوية لم تفهم إلا بشكل ضعيف ولكنها قد تكتنف آليات مقابلة للتمويه الجزيئي حيث يكون للدواء أو يكون لمركب الدواء/ الجزيء الذاتي تشابه بنيوي للذات وهكذا تسمح بتجاوز التحمل المحيطي. تملك بعض الأدوية (مثل البنسلامين) القدرة على الارتباط بشكل مباشر إلى الببتيد الذي يحوي الثلم في جزيء مركب التوافق النسيجي الرئيسي وبذلك تملك قدرة مباشرة جداً على تحريض استجابات الخلية التائية الشاذة. تؤثر المناعة الذاتية المتوسطة دوائياً (وفرط التحسس الدوائي بشكل عام) فقط على نسبة ضئيلة من هؤلاء الذين يعالجون. من المحتمل أن هذا الاستعداد التفضيلي محدد جينياً بشكل كبير. من المحتمل أن يؤثر الاختلاف الجيني ضمن مركب التوافق النسيجي

الرئيسي على تعرف الخلايا التائية على مركبات الدواء/ الذات، أوقد تؤثر بشكل مباشر على ارتباط الدواء إلى مركب التوافق النسيجي الرئيسي. وعلى سبيل المثال يرتبط HLA-DR2 بالوهن العضلي الوبيل المحرض بالبنسلامين، بينما يرتبط HLA-DR3 بالتهاب الكلية. الاختلاف الجيني في استقلاب الدواء مهم أيضاً، والمثال الأكثر تمييزاً هو العلاقة بين الذئبة الحمامية المجموعية المحرضة بالدواء ومعدل أستلة الدواء المحرض: فالأشخاص بطيئي الأستلة (Slow acetylators) معرضون للذئبة الحمامية المجموعية. يبدو محتملاً أن هذا العيب الجزئي في الاستقلاب قد يسمح بتشكيل متقارنات مستمنعة (Immunogenic conjugates) بين الدواء والجزيئات الذاتية.

قد تملك الأدوية أيضاً مساندات داخلية المنشأ أو عن تأثيرات محورة للمناعة والتي تسبب اضطراب آليات التحمل السوية.

عوامل فيزيائية أخرى:

التعرض للإشعاع فوق البنفسجي UV (عادة بشكل أشعة الشمس) مُحَرِّض مميز بشكل جيد لالتهاب الجلد وأحياناً الاكتناف المجموعي في الذئبة الحمامية المجموعية. يبدو محتملاً أكثر أن هذا يعمل فحسب بإحداث الوهيج (Flare) في استجابة مناعية ذاتية مسبقة الحدوث، أكثر من كونه عاملاً مسبباً حقيقياً. يمكن للإشعاع فوق البنفسجي أن يسبب تفاقم سوء الذئبة الحمامية المجموعية بعدد من الآليات. يستطيع الإشعاع فوق البنفسجي أن يسبب تعديلاً بنيوياً متوسطاً بالجذور الحرة للمستضدات الذاتية معززاً بذلك استمناعها. وبشكل أكثر دقة، يستطيع أن يؤدي إلى موت الخلايا بالاستماتة ضمن الجلد. ترتبط هذه العملية مع تعبير سطح الخلية للمستضدات الذاتية الذئبية والتي ترتبط مع التحسس الضوئي (المعروفة بـ Ro و La) وتوجد عادة فقط ضمن الخلايا. بعد ذلك تكون Ro و La السطحية قادرة على ربط المستضدات الذاتية الملائمة وتقدح زناد الضرر النسيجي. الاختلافات الجينية في الجينات المرمزة للجلوتاثيون S ترانسفيراز وهي إنزيمات تحور التأثيرات الضارة للإشعاع المؤين، ارتبطت مع ازدياد اختطار إنتاج الأضداد المضادة لـ Ro في الذئبة الحمامية المجموعية. قد تغير أشكال أخرى من الضرر

الفيزيائي استمناع المستضدات الذاتية، وخاصة الضرر الذي يصيب الجزيئات الذاتية بواسطة جذور الأكسجين الحرة المنتجة كجزء من العملية الالتهابية. لا توجد بينات مقنعة لكي تدعم هذه الآلية ولكن هناك علاقة مثيرة للاهتمام بين التصلب العصيدي، الذي يُظن بشكل متزايد أنه اضطراب التهابي و بين الأضداد للبروتينات الشحمية منخفضة الكثافة المؤكسدة والتي تقترح دوراً محتملاً للمناعة الذاتية في السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في المجتمعات الغربية.

اقترحت محرضات مختلفة أخرى مسؤولة عن تحريض الداء المناعي الذاتي، بما في ذلك الكَرْب النفسي (Stress) وعوامل قوتية. إن أهمية هذه العوامل غير واضحة.

7-5 آليات التضرر النسيجي:

يُتواسط الضرر النسيجي في الداء المناعي الذاتي بالأضداد (النمط الثاني والثالث من فرط التحسس) أو بتفعيل الخلايا التائية +CD4 للبلاعم أو الخلايا التائية السامة للخلية (النمط الرابع من فرط التحسس) (الجداول 5-3 و 5-9) رغم أن أمراضاً مناعية ذاتية متعددة تكتنف شكلاً واحداً أو آخر من فرط التحسس بشكل مسيطر، فهناك في الغالب تراكب معتبر بين الأضداد و بين التضرر المتواسط بالخلية التائية. نوقش داء المركب المناعي (النمط الثالث من فرط التحسس) بشكل أوسع في الفصل الأول.

بالإضافة إلى ضرر العضو المتوسط بالآليات المعتادة من فرط التحسس، فإن الأضداد الذاتية تستطيع أيضاً إن تسبب المرض بالارتباط إلى المقرات الوظيفية في المستضدات الذاتية مثل مستقبلات الهرمونات، ومستقبلات الناقلات العصبية وبروتينات البلازما. هذه الأضداد الذاتية إما أنها تحاكي أو تحصر فعل اللجين الداخلي للبروتين الذاتي وهكذا تسبب شذوذاً في الوظيفة بدون إحداث الالتهاب بالضرورة أو الضرر النسيجي. أفضل ما تتجلى هذه الظاهرة في المناعة الذاتية الصماوية، حيث تستطيع الأضداد الذاتية أن تحاكي أو تحصر فعل الهرمونات مثل الهرمون المنبه للدرقية، وهكذا تحرض فرط أو نقص الفعالية للدرقية (انظر الجدول 5-9).

يعتبر أن الضرر المتواسط بالأضداد في المناعة الذاتية يحدث فقط عندما يتعرف الضد الذاتي على مستضد إما أن يكون حراً في السائل خارج الخلايا أو تم تعبيره على سطح الخلية عادة. وعلى كل حال هناك بعض البينات في المختبر بأن بعض الأضداد الذاتية ضد المستضدات داخل الخلية تستطيع أن تدخل الخلايا الحية وأن تكدر وظيفتها. إن أهمية هذه الظاهرة في الأمراض المناعية الذاتية غير واضحة.

8-5 معالجة الداء المناعي الذاتي:

إن معالجة المناعة الذاتية حالياً غير مرضية. الخطتين الرئيسيتين هما إما كبت الاستجابة المناعية أو تعويض وظيفة العضو المتضرر (الشكل 5-5).

النمط المعتاد من المعالجة في الأمراض المناعية الذاتية الصماوية والتي تتجلى عادة بفشل غير قابل للعكس للعضو المتأثر هو تعويض (إعاضة) الوظيفة. وإعاضة الوظيفة هي معالجة مرضية لبعض أشكال الفشل الصماوي مثل قصور الدرقية حيث يكون الناتج الفيزيولوجي للهرمون المفقود ثابتاً بشكل معتدل. وعلى كل حال، فعندما تتغير احتياجات الهرمون المعوز بشكل معتبر عبر الوقت فإن فشل المعالجة التعويضية لموافقة التغيرات الفيزيولوجية في الناتج الهرموني يمكن أن تؤدي لمشاكل استقلابية رئيسية مثل العلاج طويل الأمد للداء السكري المعتمد على الإنسولين. إن كبت الاستجابة المناعية الذاتية قبل أن يصبح التضرر النسيجي غير قابل للعكس هو خيار أكثر جاذبية لكن كشف المناعة الذاتية قبل الإكلينيكية يشكل تحدياً رئيسياً.

قد يكون الكبت المناعي الوسيلة الوحيدة للوقاية من العجز الوخيم أو الموت في العديد من الأمراض المناعية الذاتية مثل الذئبة الحمامية المجموعية أو التهاب المفاصل الروماتويدي ومرض الكلية المناعي الذاتي. وكما نوقش في الفصل السابع على كل حال، فإن كل الأنماط المستعملة حالياً من الكبت المناعي محدودة بسبب فقد النوعية والتأثيرات الجانبية السمية الأخرى.

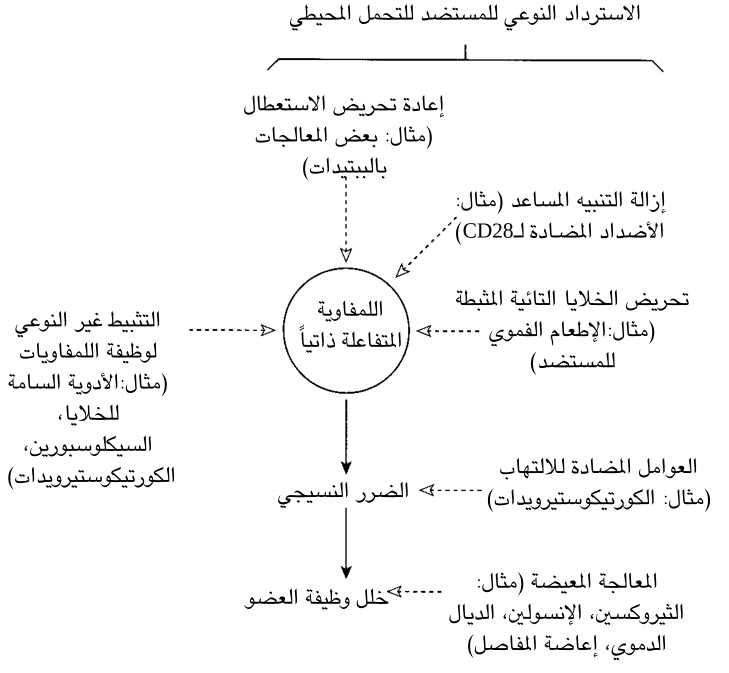
(الجدول 5-9): آليات فرط التحسس التي تسيطر في الأمراض المناعية الذاتية*

* **النمط الثاني من فرط التحسس** +: * **النمط الثاني أ (IIA):** ـ فرفرية قلة الصفيحات مجهولة السبب ـ فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي ـ الوهن العضلي الوبيل ـ داء مضاد الغشاء القاعدي الكبيبي * **النمط الثاني ب (IIB):** ـ داء جريفز ـ متلازمة أضداد مستقبلة الإنسولين ـ الوهن العضلي الوبيل * **النمط الثالث من فرط التحسس:** ـ الذئبة الحمامية المجموعية ـ وجود الجلوبولينات البردية في الدم المختلط ـ بعض أشكال التهاب الأوعية (مثل التهاب الأوعية الروماتويدي) * **النمط الرابع من فرط التحسس:** ـ السكري المعتمد على الإنسولين ـ التهاب الدرقية لهاشيموتو ـ التهاب المفاصل الروماتويدي ـ التصلب العديد

** تستطيع أوجه مختلفة من المرض ذاته (مثل: التهاب المفاصل الروماتويدي) أن تملك آليات إمراضية مختلفة.*

+ قسم النمط الثاني من فرط التحسس بشكل فرعي تبعاً لتحريض الأضداد لضرر الخلية (2 أ) أو تنبيه المستقبلة أو حصرها (2ب). تحدث كلا الآليتين في بعض الأمراض.

طورت العديد من الخطط المحتملة للكبت الانتقائي للاستجابة المناعية الذاتية، العديد منها قد أبدت فوائد واضحة في النماذج الحيوانية. ويتم تقييم العديد من هذه الأساليب العلاجية حالياً في تجارب إكلينيكية. نوقشت هذه الخطط بشكل أوسع في الفصل السابع.



(الشكل 5-5): ملخص لخطط المعالجة في الداء المناعي الذاتي. إن منابلة التحمل النوعي للمستضد تبقى تجريبية

* قراءات للاستزادة:

- Janeway CA& Travers P (1996)Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. Curlent Biology, London (Chapters 6 and 11).
- Kotzin BL (1996) Review: Systemic Lupus erythernatosus. *Cell 85*, 303-6.
- MatzingerP (1994) Tolerance, danger and the extended family . *Annu. Rev. Immunol*. 12,991-1046.
- Napastek Y & Plotz PH (1993) The role of autoantibodies in autoimmune disease. *Annu. Rev. Immunol*. 11, 79-104.
- Neponi CT (1995) Class II antigens and disease susceptibility. *Annu. Rev. Med*. 46,17-25.
- Tisch R & McDevitt HO (1996) Review: Insulin dependent diabetes mellitus. *Cell* 85, 291-7.
- Vyse TJ & Todd JA (1996) Review: Genetic analysis of autoimmun, disease. *Cell* 85,311-18.

* الأسئلة :

1- أي من العبارات التالية صحيح بخصوص الأمراض المناعية الذاتية؟

أ ـ تصيب حوالي شخص واحد من كل 1000

ب ـ أكثر شيوعاً في النساء

ج ـ تميل للبدء في الطفولة المبكرة

د ـ عبارة عن نتيجة حتمية للاستجابات المناعية الذاتية

2- أي من العبارات التالية صحيح؟

أ ـ تسيطر التوتة على تحمل الخلايا التائية المحيطي

ب ـ لا يمكن إيجاد خلايا تائية متفاعلة ذاتياً في الأشخاص الأسوياء الأصحاء

ج ـ تحتاج الخلايا التائية الأصيلة أكثر من إشارة واحدة لكي تصبح مفعلة

د ـ تحمُّل الخلية التائية أكثر أهمية من تحمل الخلية البائية في الوقاية من المناعة الذاتية

3- أي من التالي صحيح؟ يمكن للتحمل أن ينهار:

أ ـ بعد إعطاء مساعد مناعي

ب ـ بعد العلاج بالإنترلوكين 2

ج ـ بعملية التمويه الجزيئي

د ـ بعد الإزالة الجراحية للتوتة في السنة الأولى من الحياة في البشر

4- أي من التالي صحيح؟ الأمراض المناعية الذاتية:

أ ـ يمكن أن تتعنقد ضمن العائلات

ب ـ ترتبط غالباً بألائل خاصة لمستضدات الكريات البيض البشرية

ج ـ تتواسط عادة بالنمط الأول من فرط التحسس

د ـ قد تحدث في الإنسان أو الحيوانات المصابين بعيوب موروثة في الاستماتة

الفصل السادس

اضطرابات التكاثر اللمفي

Lymphoproliferative disorders

1-6: مقدمة

2-6: بيولوجيا التحول الخبيث

3-6: ابيضاض الدم

الحالة 6-1: ابيضاض الدم (النمط الشائع)

1-3-6: ابيضاض الدم

الحالة 6-2: ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن

2-3-6: ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن

الحالة 6-3: متلازمة سيزاري

3-3-6: لمفومات و ابيضاضات دم الخلايا التائية

الحالة 6-4: الابيضاض المشعر الخلايا

4-3-6: الابيضاض المشعر الخلايا

4-6: داء هودجكن

الحالة 6-5: داء هودجكن

1-4-6: داء هودجكن

5-6: اللمفومة اللا هودجكينية

الحالة 6-6: اللمفومة اللا هودجكينية

1-5-6: اللمفومة اللا هودجكينية

الحالة 6-7: الورم النقيي المتعدد

6-6: اعتلالات الخلية البلازمية

1-6-6: الورم النقيي المتعدد

الحالة 6-8: وجود البارابروتين في الدم الحميد

2-6-6: وجود البارابروتين في الدم الحميد

(الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة مجهول الاعتداد)

الحالة 6-9: وجود الجلوبولين الكبروي في الدم لڤالدنستروم

6-6-3: وجود الجلوبولين الكبروي في الدم لڤالدنستروم

6-6-4: اعتلالات الخلية البلازمية الأخرى

* **قراءات للاستزادة**

* **الأسئلة**

1-6 مقدمة:

قد تتعرض الخلايا المكتنفة في الاستجابات المناعية للتكاثر الخبيث، معطية ابيضاضات الدم، أو اللمفومات أو الورم النقيي (الشكل 1-6). التكاثر الحميد (أو التفاعلي) هو استجابة سوية للعدوى أو الالتهاب.

يعرف ابيضاض الدم بأنه تكاثر خبيث لخلايا نقي العظم التي توجد الأشكال الناضجة منها بشكل سوي في الدم. ترتشح الخلايا الخبيثة الجائلة في أعضاء أخرى غالباً وقد تتجلى بشكل ضخامة العقد اللمفية، أو ارتشاح نقي العظم أو آفات سحائية. المضاعفات هي تلك الخاصة بفشل نقي العظم، النزف والعدوى.

تكوّن أورام الخلايا اللمفانية غير معادة الدوران اللمفومات (Lymphomas). ينتج تكدس وازدحام الخلايا الخبيثة من عضو لمفاني حالة ابيضاضية، وقد تتشوش مع ابيضاض الدم من منشأ الخلايا الجائلة. قد تسبب نقائل هذه الخلايا الخبيثة فشل العضو في الكبد، الدماغ، نقي العظم أو الرئتين. وبما أن هناك إعادة دوران فيزيولوجية جديرة بالاعتبار للمفاويات البائية والتائية (انظر الشكل 1-2) عبر الأعضاء اللمفانية الصلبة فإن التمييز بين ابيضاض الدم واللمفومة ليس دائماً واضح الحدود.

التصنيفات الحديثة لابيضاضات الدم، اللمفومات واعتلالات الخلية البلازمية مبنية على السبل الفيزيولوجية السوية. من المهم التمييز بين الأنماط المختلفة من الخباثات اللمفانية بهدف:

1- الحصول على تشخيص ومآل معول عليه لمريض معين.
2- اختيار الشكل الأكثر فعالية من العلاج.

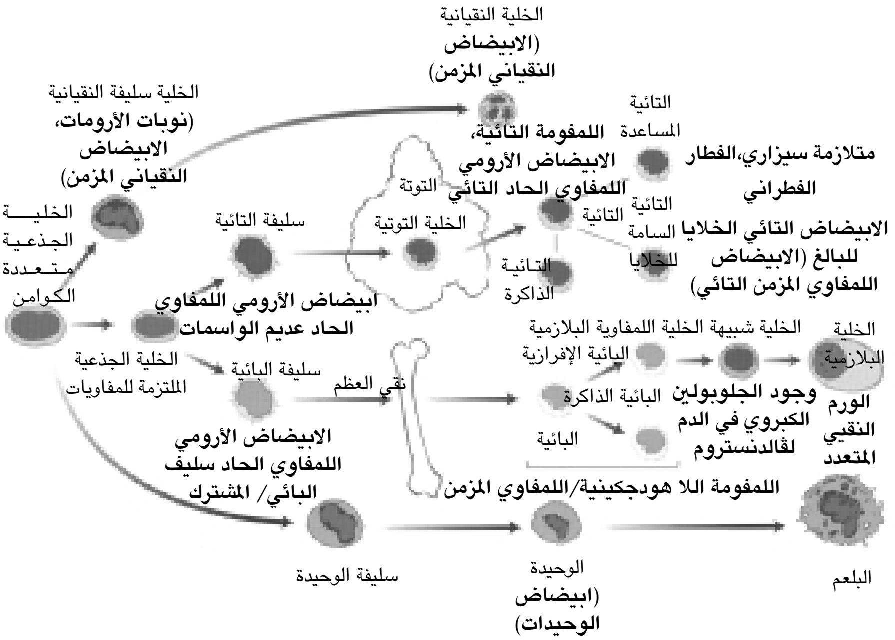
يعتقد أن كل ابيضاض دم أو لمفومة ينشأ من خلية مفردة، والتي تتعرض إلى التحول الخبيث للانقسام مفقود السيطرة، ولذلك فإن هذه الخباثات تكون أحادية النسيلة. وكل الخلايا الخبيثة تعبر نفس المستضدات الخلوية أي النمط الظاهري وتملك نفس الجينات المفعلة أي النمط الجيني. وعلى كل حال، فإن الخلايا قد تكون في مراحل مختلفة في الدورة الخلوية ولذلك فهي قد تملك أشكالا مختلفة.

2-6 بيولوجية التحول الخبيث:

المنبه الدقيق للتحول الخبيث غير واضح. تتضمن الڤيروسات المعروفة باكتنافها في إحداث الأورام اللمفانية ڤيروس إبشتاين ـ بار (EBV) في لمفومة بوركيت وڤيروس ابيضاض دم الخلايا التائية البشري القهقري 1 (HTLV-1) في ابيضاض دم/ لمفومة الخلايا التائية. لا تسبب العدوى الورم بشكل مباشر في أي من الحالتين لأنه فقط في 1٪ أو أقل من الأشخاص المنعدين في المناطق المستوطنة تتطور لديهم الخباثة لذلك هناك حاجة لعوامل مساعدة.

الجينات الورمية (Oncogenes) الخلوية هي جينات خبيثة محتملة ضمن دنا الخلايا وقد تكون مكتنفة في نمو الخلية وبقياها وتصبح مضطربة التنظيم بالطفرة وتتسبب في المرض (الجدول 6-1). وهي عبارة عن مثبطات للاستماتة ضرورية للسيطرة على تكاثر الخلية البائية في جريبات العقدة اللمفية. وعلى سبيل المثال، فإن البروتين bcl-2 ضروري لبقيا الخلية البائية في جريبات العقدة اللمفية (حيث تتعرض العديد من الخلايا البائية للتنكس في الحالة السوية)، يسبب تفعيل الجين الورمي bcl-2 بالإزفاء الكروموسومي في البقيا المبالغة وانقسام الخلايا البائية لكي تشكل لمفومة جريبية. اتُهِمَ الجين bcl-2 في حوالي 80٪ من اللمفومات الجريبية. ولا يبدو أن هذا هو العامل الوحيد أو حتى الجين الورمي الوحيد المكتنف في الإمراض.

الطرق التي يمكن استعمالها لتمييز النمط الظاهري للخلية الخبيثة وبالتالي لتفريق وتصنيف هذه الخباثات اللمفانية تم عرضها في (الجدول 6-2). نوقشت هذه الطرق بشكل كامل في الفصل التاسع عشر.



(الشكل1-6): النظائر الخبيثة في كل مرحلة من سبيل التمايز التفريقي للمفاوية التائية والبائية

(الجدول 6-1): الجينات الورمية في الخباثات المناعية

*** جينات الدنا الورمية:**

ـ الإزفاء الكروموسومي:

c-myc: لمفومة بوركيت

c-abl: الابيضاض النقياني المزمن

bcl-1: الابيضاض اللمفاوي المزمن البائي الخلايا

tcl-1: الابيضاض اللمفاوي المزمن التائي الخلايا

bcl-2: اللمفومة الجريبية

ـ الطفرات النقطية (لا توجد شذوذات كروموسومية):

c-ras خلل تنسج النقي، الابيضاض النقياني الحاد

*** جينات الرنا الورمية:**

c-myc: العديد من الابيضاضات

c-myb

c-fos : ابيضاض الوحيدات والابيضاض الوحيدي النقوي

c-sis : الابيضاض النقياني المزمن مع نوبات الأرومات

(الحالة 6-1) الابيضاض الحاد (النمط الشائع):

ظهرت الحالة في صبي يبلغ من العمر سبعة أعوام بالدعث والنوام لمدة ستة أشهر. أصبح عديم الانتباه في المدرسة، مصاباً بالقهم وفقد ثلاثة كيلوجرامات من وزنه. لدى الفحص كان نحيلاً، قلقاً ومصاباً بفقر الدم إكلينيكياً. كانت هناك ضخامة عقد لمفية رقبية بسيطة ثنائية الجانب وضخامة طحالية متوسطة.

بالاستقصاءات، كان مستوى الهيموجلوبين لديه 80 جرام/ لتر وتعداد الصفيحات منخفضاً (66 x $(10)^9$ لتر)، لكن تعداد الكريات البيضاء كان مرتفعاً (25 x $(10)^9$ لتر). أظهر الفلم الدموي أن أغلب الكريات البيضاء كانت أرومات، كانت الكريات الحمراء سوية الكريات. أظهر فحص نقي العظم فرط نمو الخلايا البيضاء الابتدائية مع نقص عدد سلائف الحمر والنقيية السوية. تم تشخيص الابيضاض الحاد.

تم تنميط الخلايا الأرومية الجائلة بالطرق المناعية: لم تتفاعل مع الأضداد أحادية النسيلة لمستضدات سلائف الخلية التائية البشرية (CD2 و CD7) ولكنها كانت إيجابية لمستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (DR)، والابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد المشترك (CD10) وسليف الخلية البائية (CD19)، واحتوت إنزيم دي أوكسي نوكليوتيديل ترانسفيراز الانتهائي(Tdt).

(الجدول C 6-1 انظر الشكل 6-4). كان النمط الظاهري للأرومات ذلك الخاص بالابيضاض الحاد لسليفة الخلية البائية الباكرة (انظر الشكل 6-3)، والمآل جيد نسبياً في هذا الطفل.

(الجدول 6-1 ج): التنميط الظاهري المناعي في الحالة 6-1

	واسمة اللمفاويات							
التشخيص	CD2	CD7	Slg	Clg	CD10	CD19	MHCII	Tdt
الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد عديم الواسمات	-	-	-	-	-	+	+	+
الخلية سليفة البائية الباكر (المشترك)	-	-	-	-	+	+	+	+
الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد بسليفة البائية	-	-	-	+	+	+	+	+
الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد البائي	-	-	+	±	-	+	+	-
الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد بسليفة التائية	-	+	-	-	-	-	-	+
الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد التائي	+	+	+	-	-	-	-	+
(الحالة 6-1)	-	-	-	-	+	+	+	+

تعرف مستضدات CD بالأضداد أحادية النسيلة (انظر الفصلين الأول والتاسع عشر).

CIg: الجلوبولين المناعي الهيولي.

MHC II: الصنف الثاني (DR) من مستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي.

SIg: الجلوبولين المناعي السطحي.

Tdt: دي أوكسي نوكليوتيديل ترانسفيراز الانتهائي.

3-6 ابيضاض الدم (Leukemia):

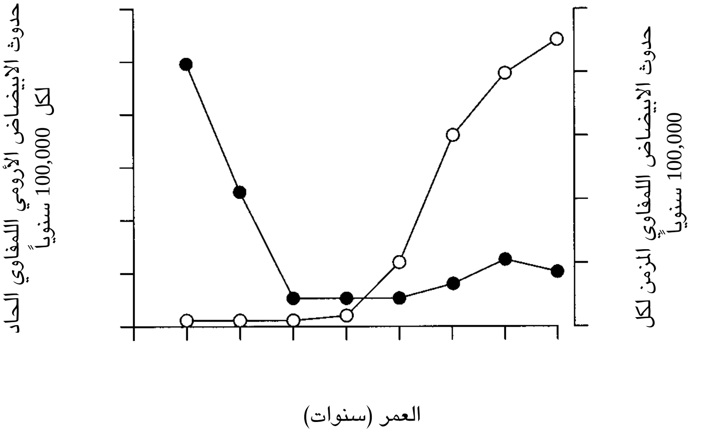
1-3-6 الابيضاض الحاد:

قد تكون الابيضاضات الحادة ذات منشأ لمفاني، أو نقوي، أو وحيدي أو وحيدي نقوي (الشكل 6-1). لن تناقش ابيضاضات الدم ذات المنشأ غير اللمفاني في هذا الفصل. الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد هو مرض الأطفال والشبان بشكل رئيسي، وأقل شيوعاً فوق عمر العشرين (الشكل 6-2). يقوم المرضى المصابون بالابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد غالباً بفقر الدم، النزف أو العدوى. في العديد (حوالي 70٪). لديهم ضخامة عقد لمفية مجسوسة وفي نسبة ضئيلة (10٪) لديهم كتلة منصفية (Mediastinal) واضحة في أشعة الصدر السينية. يكون أكثر من 80٪ من المرضى مصابين بقلة الصفيحات، وفي 60٪ يكون الهيموجلوبين أقل من 80 جرام/ لتر. ويختلف تعداد كريات الدم البيضاء بشكل كبير عند القدوم (Presentation) ولكنه يتجاوز $25 \times (10)^9$ لتر فقط في حوالي الثلث. وعلى كل حال، فإن أغلب هذه الخلايا أرومات خبيثة و هناك كبت معتبر للبيض الناضجة الوظيفية. يثبت التشخيص لدى مشاهدة أن أكثر من 25٪ من الخلايا في نقي العظم هي أرومات لمفاوية.

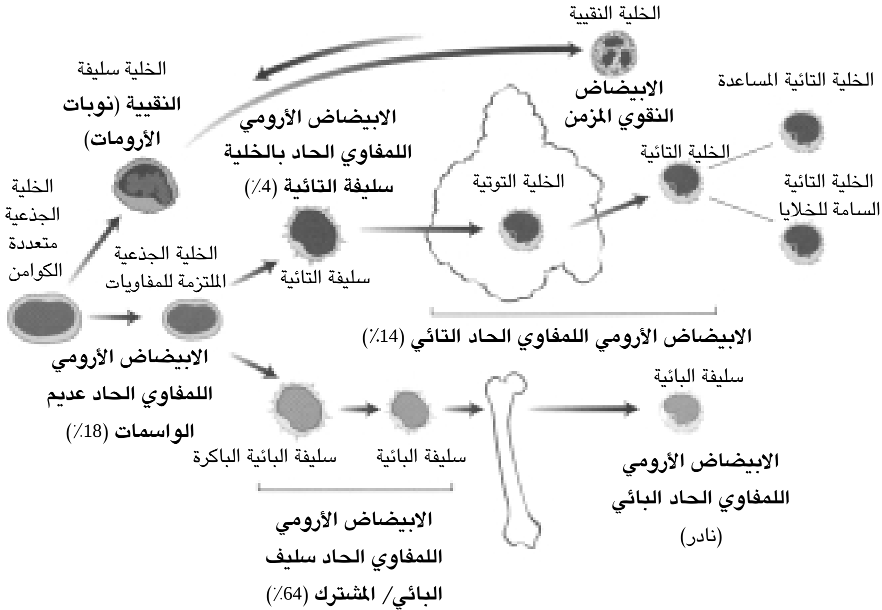
(الجدول 2-6): الطرق المستخدمة لتمييز الخباثات اللمفانية

1- المورفولوجيا: كيف تبدو الخلية ونواتها بالمجهر الضوئي (والإلكتروني).
2- الصبغات الخلوية الكيميائية الخاصة ـ لتمييز الإنزيمات المميزة، الكربوهيدرات أو الشحوم.
3- التنميط الظاهري المناعي ـ استعمال الأضداد أحادية النسيلة (Mabs) لتمييز المستضدات السطحية وداخل الخلوية ـ نوعي غالباً لمرحلة معينة من التمايز السوي.
4- دراسات مراتبة الكروموسومات ـ لتمييز أو إثبات أحادية النسيل وخاصة أورام الخلية التائية.
5- التحليل الجيني الخلوي ـ لتمييز الإزفاءات (Translocations) أو الخَبْن (Deletions) المميز على الكروموسومات بالإظهار (Visualization) أو الاستشراط (Banding).

الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد حالة مميتة إذا لم تعالج، لذلك تستعمل المعالجة الكيميائية أو المعالجة الإشعاعية بشكل مكثف في محاولة للتخلص من الخلايا الخبيثة والوقاية من مضاعفات الداء (انظر الإطار 6-1). ويتضمن ذلك فقر الدم والنزف بسبب ارتشاح نقي العظم. تعطى ركازات الكريات الحمراء لتصحيح فقر الدم وركازات الصفيحات للوقاية ومعالجة النزف. العدوى مضاعفة شائعة للابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد، وقد يكون من الصعب التقرير فيما إذا كانت الأعراض الجديدة ناجمة عن العدوى أو الارتشاح الابيضاضي. وهذا التمييز مهم لأن المعالجة تختلف بشكل جذري. إن تبيان البروتين المتفاعل المصلي فوق 50 مليجرام/ لتر يوحي بوجود العدوى. المضادات الحيوية الوريدية ضرورية مع عوامل مضادة للفطريات ومضادة للڤيروسات إذا كان ضرورياً لدى توقع العدوى. من المضاعفات الشائعة للابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد الارتشاح الابيضاضي للسحايا أو الخصيتين.

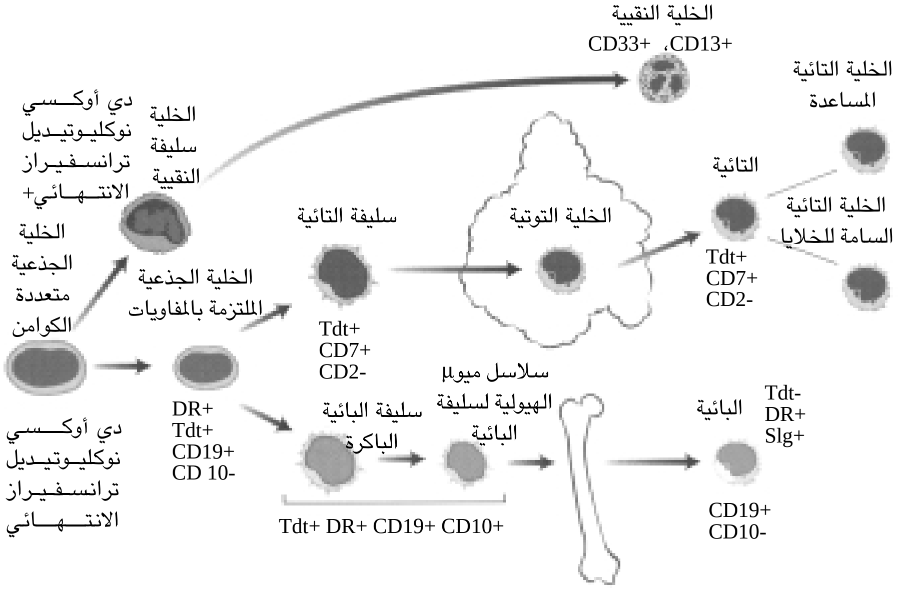


(الشكل 6-2): الحدوث حسب العقود في الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد (●) والابيضاض اللمفاوي المزمن (○)



(الشكل 6-3): منشأ الأشكال المختلفة من الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد (انظر الشكلين 6-1 و 6-2 من أجل الاختصارات).

يشير النمط الظاهري المناعي للخلية الخبيثة إلى مرحلة التطور التي حدثت الخباثة فيها (انظر الشكلين 6-1 و 6-3). تم عرض الواسمات شائعة الاستخدام لتحديد المنشأ التطوري للخلايا في الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد في (الشكل 6-4)، متضمنة عادة الواسمات النقوية الوحيدة، جزيئات التفريق العنقودي CD13 و CD33. رغم أن 80-90٪ من ابيضاضات الدم الحادة يمكن أن تصنف بشكل صحيح بمشاركة المورفولوجيا ولطخات كيميائية خلوية خاصة، فإن هذا التمييز يمكن أن يحسن إلى 98٪ بالتنميط الظاهري المناعي. التفريق الدقيق أكثر أهمية لأن التدبير (على شكل الأدوية المستخدمة والتشعيع الدماغي الانتقائي) والمآل للابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد يختلف عن الابيضاضات الحادة غير اللمفانية. إن دراسات مراتبة الجينات غير مطبقة بشكل واسع في الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد.



(الشكل 6-4): الواسمات شائعة الاستخدام في استقصاء الابيضاض الحاد

(الإطار 6-1): الأهداف الثلاثة في معالجة الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد:

1- تحريض هدأة المرض

2- التخلص من جميع الخلايا الابيضاضية وسليفاتها

3- الوقاية من ارتشاح السحايا والأنسجة الأخرى

تم اختبار عوامل عديدة كمعايير منذرة في الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد و استعملت بشكل واسع تراكيز الخلايا الأرومية الجائلة والعمر عند التشخيص، إن الأطفال دون السنتين أو فوق سن خمسة عشر سنة أو في من كان

لديهم تعداد الأرومات مرتفعاً عند القدوم ($< 50 \times (10)^9$ لتر) يكون وضعهم أسوأ. يملك المصابون بالابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد البائي أيضاً مآلا أسوأ. برغم وجود شذوذات جينية خلوية في الخلايا المحيطية في أكثر من 90٪ من المرضى فإن هذا لم يضف أي فائدة إلى العوامل المنذرة الموجودة، ما عدا وجود كروموسوم فيلادلفيا (إيجابية فيلادلفيا Philadelphia positivity) الذي يحمل مآلا سيئاً.

تثابر التجارب الإكلينيكية ذات الشاهد على تحسين الأنظمة العلاجية. تطورت في العقدين الأخيرين المعالجة الكيميائية بالجرعة المرتفعة وزرع نقي العظم للعلاج الإنقاذي. استعمل زرع نقي العظم لأولئك الذين ينكسون خلال 36 شهراً من الهدأة (Remission) الأولى بينما هم يتلقون العلاج أو في أولئك ذوي الاختطار المرتفع الذين يصلون إلى الهدأة الأولى. إن أولئك الذين لديهم زرعاً من أشقاء موافقي مستضد الكريات البيض البشرية لديهم احتمال 40٪ من البقيا الخلية من المرض مقارنة بنسبة 17٪ فيمن يعالجون بالعلاج الكيماوي فقط، الأرقام المتعلقة بالنكس (Relapse) بعد ست سنوات هي 45٪ و 80٪ على الترتيب.

هناك مضاعفات ترتبط مع تحريض العلاج الكيماوي و زرع نقي العظم (الجدول 6-3). يتم إنقاص قلة العدلات (Neutropenia) نتيجة للعلاج المكثف باستعمال العامل المنبه لمستعمرات المحببات والعداوى الجرثومية بالجلوبولينات المناعية أو التمنيعات. هناك اختطار إضافي للضرر المحرض بالتشعيع للرئتين، مشتركاً مع عيوب الخلية التائية بسبب الكبت المناعي والذي قد يتسبب في التهاب الرئة الڤيروسي (انظر الفصل الثامن). أضحت المضاعفات طويلة الأمد في الباقين الآن معتدة والوقاية منها أهم، وعلى سبيل المثال بإعطاء المعالجة الكيماوية السامة للقلب بشكل بطيء عوضاً عن إعطائها بشكل بلعة (Bolus) وريدية لحماية النسيج القلبي غير القابل للإصلاح.

(الحالة 6-2) الابيضاض اللمفاوي المزمن:

تظاهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 62 عاماً بضيق متزايد في النفس أثناء التمرين ونقص الوزن. كان قد عانى خمس مرات من عداوى الصدر خلال الشتاء السابق، بالرغم من كونه غير مدخن. لدى الفحص، كانت هناك ضخامة عقدية لمفية رقبية ثنائية الجانب متوسطة وضخامة عقدية لمفية أربية يسرى. كان الطحال والكبد متضخمين بمقدار 5 سنتيمترات تحت الحواف الضلعية. لم يكن هناك إيلاماً عظمياً ولم يكن هناك آفات على الجلد. لدى الاستقصاء كان الهيموجلوبين (132 جرام/ لتر) وتعداد الصفيحات (251 x $(10)^9$ لتر) سوياً لكن تعداد الكريات البيضاء كان مزداداً إلى (150 x $(10)^9$/لتر)، أظهر الفلم أن 98٪ من هذه الخلايا كان لمفاويات صغيرة.

كانت مظاهر الفلم الدموي موحية بابيضاض الدم اللمفاوي المزمن و أثبت التنميط الظاهري المناعي التشخيص (الجدول 6-2 ج). كان 90٪ من هذه الخلايا خلايا بائية، وعبرت كلها الجلوبولينات المناعية السطحية (سلاسل ميو μ، دلتا δ، وكابا κ)، مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي DR و CD5. كانت الجلوبولينات المناعية المصلية منخفضة: الجلوبولين المناعي G 2.2 جرام/ لتر (المدى السوي 7.2-19جرام/لتر)، الجلوبولين المناعي A 0.6 جرام /لتر (المدى السوي 0.8-5 جرام/لتر)، الجلوبولين المناعي M 0.4 جرام /لتر (المدى السوي 0.5-2 جرام/ لتر). لم يكن هناك جلوبولينات مناعية أحادية النسيلة في المصل أو البول.

(الجدول 6-2 ج): التنميط الظاهري المناعي في الحالات 6-2،: 6-3 , 6-4

الحالة	واصمة اللمفاويات*							التشخيص
	الجلوبولين المناعي الغشائي السطحي (Slg)							
	كابا	لامبدا	ميو	جاما	CD3	CD19	CD19 CD 5	
كثرة لمفاويات سوي/تفاعلي	7	4	6	3	75	12	2	كثرة لمفاويات سوية/ تفاعلية
الحالة 6-2	90	0	90	0	10	90	90	الابيضاض اللمفاوي المزمن
الحالة 6-3	1	1	2	0	92	2	0	متلازمة سيزاري
الحالة 6-4	60	2	60	0	10	60	0	الابيضاض المشعر الخلايا

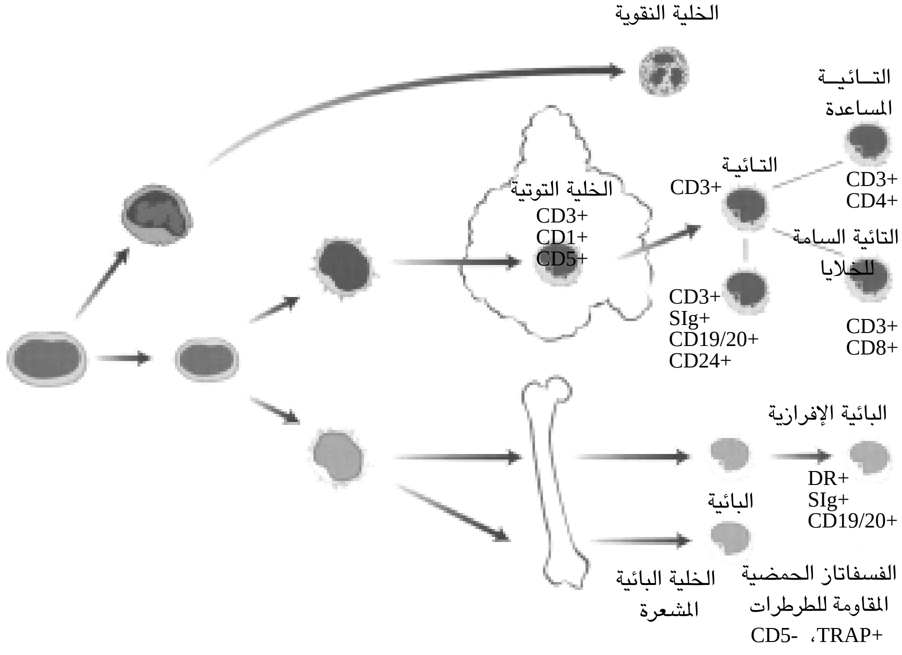
عبرت النتائج كنسبة مئوية من لمفاويات الدم المحيطي الإيجابية للواصمة.

(الجدول 6-3): مضاعفات الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد المرتبط مع المرض أو المعالجة الكيميائية المحرضة وزرع نقي العظم

بسبب المرض	بسبب المعالجة
* **الباكرة:** ـ فقر الدم ـ النزف ـ صفيحات منخفضة ـ العدوى ـ قلة العدلات	* **الباكرة:** ـ العدوى ـ قلة العدلات وسوء وظيفة العدلات كنتيجة للعلاج الكيميائي/ الكبت المناعي
* **المتأخرة:** ـ ارتشاحات ابيضاضية، مثل: السحايا، الخصية	* **المتأخرة:** –تشعيع الجسم الكامل ـ تليف الرئة، السادّ، البلوغ المبكر، أورام الدرقية. ـ سوء النمو ـ اعتلال الذكاء ـ التشعيع القحفي ـ خلل وظيفة القلب

6-3-2 الابيضاض اللمفاوي المزمن:

الابيضاض اللمفاوي المزمن مرض الكهول. وهو غير شائع في الأشخاص دون الخمسين (انظر الشكل 6-2)، و يتبع عادة سيراً حميداً نسبياً، رغم أن سرعة التطور تختلف بشكل هائل. تشاهد أعداد مفرطة من اللمفاويات الصغيرة في الدم المحيطي، في أكثر من 90٪ من حالات ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن، تكون الخلايا الورمية من سلالة الخلايا البائية (الأشكال 6-5 و 6-6). فهي تملك الواسمات السطحية الخلوية المميزة للخلايا البائية الجائلة في حالة الراحة (الشكل 6-5). تمثل الخلايا تكاثراً خبيثاً لنسيلة مفردة من الخلية البائية وهي لذلك أحادية النسيلة. وعلى كل حال، فإن اللمفاويات من معظم المرضى ليست ناضجة بشكل كاف لكي تفرز الجلوبولينات المناعية أحادية النسيلة القابلة للكشف كشريط على الرحلان الكهربائي المصلي، وكذلك ليست هناك جلوبولينات مناعية داخل خلوية كافية لكي يمكن كشفها بالتألق المناعي.

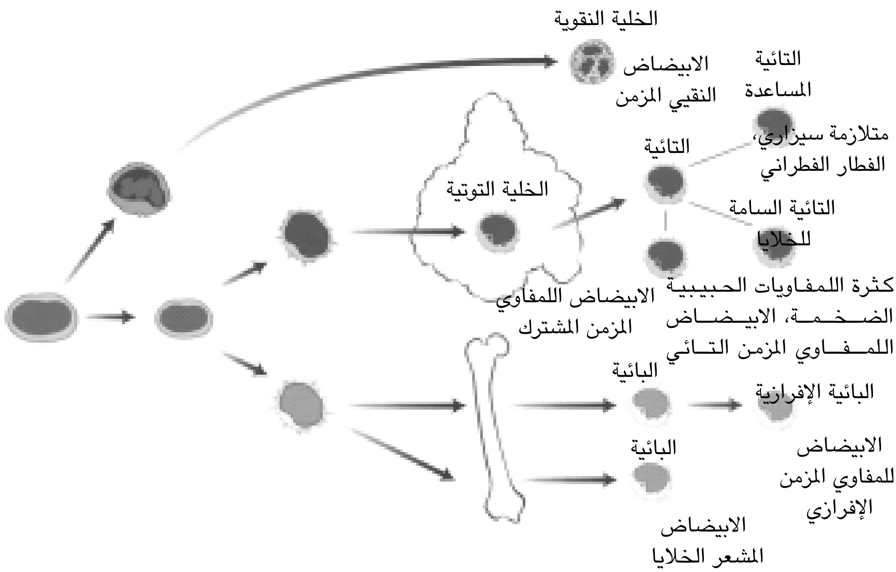


(الشكل 6-5): الواسمات شائعة الاستعمال في استقصاء الابيضاض اللمفاوي المزمن

إن تخمين عدد الخلايا بواسطة السلاسل الخفيفة كابا أو لامبدا السطحية مفيد في تمييز الشكل التفاعلي من كثرة اللمفاويات الخبيثة (انظر الجدول 6-2 ج). في الحالة التفاعلية مثل العدوى الڤيروسية، فإن اللمفاويات تشتق من نسائل مختلفة متعددة (أي متعددة النسائل) ولذلك تكون نسبة الخلايا ذات السلاسل كابا أو لامبدا الخفيفة على سطوحها سوية أي 2:3. في تكاثر الخلية البائية أحادي النسيلة تتغير هذه النسبة حسب النسيلة الخبيثة وكلها تعبر نفس نمط السلسلة الخفيفة.

رغم أن المرضى الكهول المصابون بالابيضاض اللمفاوي المزمن يملكون عادة داءاً حميداً نسبياً عادةً ويبقون لمدة 8-10 سنوات، فإن مدة البقيا (Survival) شديدة التباين. إن هؤلاء المرضى 10-20٪ المصابون بالابيضاض اللمفاوي المزمن البائي الذين لديهم جلوبولينات مناعية أحادية النسيلة في المصل لديهم نسيلة خبيثة من الخلايا البائية المفرزة. المآل (Prognosis) في هذه المجموعة أسوأ بكثير عنه في

الابيضاض اللمفاوي المزمن بشكل عام و يموت المرضى غالباً خلال سنة واحدة. تكون بعض حالات الابيضاض اللمفاوي المزمن ناجمة عن خباثات الخلية التائية (انظر الشكل 6-6) وترتشح هذه الخلايا غالباً في الجلد (انظر ما يلي).



(الشكل 6-6): منشأ الأشكال المختلفة للابيضاض المزمن

سير الداء في مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن مختلف والمعالجة ليست ضرورية دائماً. الهدف من المعالجة السيطرة على الأعراض. يمكن أن تتحسن هذه الأعراض الناجمة عن فرط نشاط الطحال (فقر الدم، قلة الصفيحات وقلة العدلات) باستعمال الستيرويدات أو تشعيع الطحال أو المعالجة السامة للخلايا البسيطة مثل الكلورامبوسيل. يصاب بعض مرضى الابيضاض اللمفاوي المزمن غير المعالجَين بعداوٍ جرثومية راجعة وخيمة، ويملك مثل هؤلاء المرضى غالباً مستويات منخفضة للجلوبولينات المناعية (كما في الحالة 6-2). عندها يجب الأخذ بعين الاعتبار المعالجة التعويضية بالجلوبولينات المناعية لأن ذلك سوف يقي من العداوى

الجرثومية. إن علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن بالأدوية السامة للخلايا أو الكابتة للمناعة يجعل هؤلاء المرضى أكثر عرضة للعداوى وبشكل خاص الفيروسات مثل الهربس النطاقي والهربس البسيط وكذلك الجراثيم.

(الحالة 6-3) متلازمة سيزاري (Sézary's syndrome):

تظاهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر ستة وستين عاماً بحكة متعممة واحمرار في الجلد لمدة شهرين مع تقران (Keratosis) وخيم في أخمص القدمين وراحتي القدمين لديه. لدى الفحص كان لديه التهاب جلد تقشري (Exfoliative) نمطي مع ضخامة عقد لمفية إبطية ثنائية الجانب بدون وجود ضخامة طحالية كبدية. أظهرت الاستقصاءات سواء الهيموجلوبين لديه (139جرام/ لتر) لكن كان لديه ازدياد في تعداد الكريات البيضاء (12.8 x $(10)^9$/ لتر). أظهر الفلم الدموي ازدياد اللمفاويات المتشطرة الصغيرة، وكان 90٪ منها لمفاويات تائية (انظر الجدول 6-2 ج). أثبت فحص المجهر الإلكتروني لخلايا الغلالة الشهباء (Buffy coat) أن نوى هذه الخلايا تملك فلوحاً (Clefts) متعددة، و هذا المنظر مميز لخلايا تعرف باسم خلايا سيزاري. كان لدى المريض مرحلة مبكرة من متلازمة سيزاري وعولج بالسورالينات (Psoralens) وبالمعالجة بالأشعة فوق البنفسجيةA للجلد.

6-3-3 لمفومات وابيضاضات الخلية التائية:

متلازمة سيزاري جزء من طيف خباثات الخلية التائية التي تكتنف الجلد غالباً. يتم ارتشاح الجلد بالخلايا وحيدة النوى المتشطرة الكبيرة المشخصة للحالة. أظهرت الواسمات المناعية على الدم المحيطي أن هذه الخلايا خلايا تائية مساعدة (+CD4) من حيث المنشأ (انظر شكلي 6-5 و 6-6). إن مآل هذه الحالة أسوأ من مآل الابيضاض اللمفاوي المزمن المشترك، يموت أغلب المرضى بعد فترة من الهدأة بسبب لمفومة صريحة.

تتضمن خباثات الخلية التائية الأخرى ابيضاض/ لمفومة الخلايا التائية للبالغين، التي تحدث بشكل عناقيد، وخاصة في اليابان والكاريبي، حيث يكون الفيروس المرتبط (فيروس اللمفاوية التائية البشري HTLV-1 1) متوطناً.

ابيضاض/ لمفومة الخلية التائية للبالغين اضطراب مجموعي عدواني؛ مع اكتناف جلدي وعصبي في الغالب.

(الحالة 6-4) الابيضاض المشعر الخلايا:

وجد لدى رجل لا أعراضي (Asymptomatic) يبلغ من العمر 48 عاماً ضخامة طحالية شديدة أثناء إجراء فحص روتيني متعلق بالتأمين على الحياة. أظهرت الاستقصاءات سواء الهيموجلوبين ولكن مع ارتفاع بسيط لتعداد الكريات البيضاء (14.2× $(10)^9$/لتر). كانت هذه الخلايا في الفلم الدموي خلايا وحيدة النوى صغيرة بشكل رئيسي تشبه اللمفاويات، ولكنها تملك أشواكاً أو مظهراً مشعراً، وتملك واسمات الخلية البائية على سطحها وكانت إيجابية لسلاسل كابا الخفيفة ولكن ليس لامبدا (انظر الجدول 6-2ج) تلونت بشكل إيجابي للفسفاتاز الحمضية المقاومة للطرطرات، وهو إنزيم يوجد بشكل وصفي في خلايا الابيضاض المشعر الخلايا (انظر الشكل 6-5). كانت رشافة نقي العظم جافة وأظهر المنقب (Trephine) ارتشاحاً وصفياً.

يستبقى استئصال الطحال حالياً لأولئك المصابين بقلة الخلايا الشامل أو احتشاء الطحال. عولج هذا المريض بالبنتوستاتين (Pentostatin) وهو المعالجة المختارة في الابيضاض المشعر الخلايا. بقي المريض بصحة جيدة لمدة خمس سنوات.

4-3-6 الابيضاض المشعر الخلايا (Hairy cell leukemia):

بالرغم من تسميته ابيضاضاً، فإن العديد من المصابين بهذا المرض ليس لديهم تعداداً مرتفعاً للكريات البيضاء عند القدوم ولكن لديهم قلة الخلايا الشامل مؤدياً لازدياد اختطار العدوى. يملك ثلثا المرضى ضخامة طحالية. تُشخص الخلايا الشاذة غالباً كلمفاويات لا نموذجية في الفلم الدموي ولكن الفحص الدقيق واستعمال الواسمات المناعية والإنزيمية يثبت التشخيص (انظر الشكلين 6-5 و 6-6). الخلية المشعرة هي خلية بائية ذات مرحلة متأخرة مع تفاعلات وصفية مع أضداد أحادية النسيلة لمستضدات مقيدة للخلية البائية وكذلك للفسفاتاز الحمضية المقاومة للطرطرات (TRAP).

يحرض البنتوستاتين الهدأة في كل المرضى تقريباً، مع بلوغ الهدأة التامة في

75٪ لمدة تزيد عن خمس سنوات. يقي هذا الدواء من إزالة سمية استقلاب الخلايا التائية والبائية ويسبب شكلاً خفيفاً من العوز المناعي المشترك الوخيم كما في عوز نازعة الأمين الأدينية (انظر الفصل الثالث). يستبقى استئصال الطحال لأولئك الذين تتطور لديهم قلة الخلايا الشامل أو احتشاء الطحال.

4-6 داء هودجكن (Hodgkin's disease):

(الحالة 6-5) داء هودجكن:

تظاهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 23 عاماً بالدعث، والتعرق الليلي، ونقص الوزن والحمى المتقطعة بتوقيت يعود إلى ثلاثة أشهر مضت بعد علة مشابهة للنزلة الوافدة (الإنفلونزا). لدى الفحص كانت لديه ضخامة عقد لمفية رقبية وإبطية ثنائية الجانب، كانت العقد بقطر 2-5 سنتمترات، قاسية، مطاطية، مبعثرة ومتحركة بشكل معتدل. لم يكن الكبد والطحال متضخمين. أظهرت الاستقصاءات أن الهيموجلوبين كان منخفضاً (113 جرام/لتر) وكان تعداد الكريات البيضاء سوياً (4.2 x (10)9/لتر) لكن سرعة تثفل الكريات الحمراء لديه كانت 78 مليمتر/ ساعة.لم يظهر الفلم الدموي أية خلايا شاذة. لم تشاهد ضخامة في الغدد النقيرية (Hilar) في أشعة الصدر السينية. تم إزالة عقدة لمفية رقبية من أجل الهيستولوجيا. كانت الهندسة العيانية للعقدة مخربة، تألف النسيج من الخلايا المنسجة، اليوزينيات، اللمفاويات وخلايا عملاقة تدعى خلايا ريد ـ شتيرنبيرج (Reed-Sternberg). هذه الخلايا ثنائية النواة الضخمة مميزة لداء هودجكن. كان فحص نقي العظم سوياً وأظهر التصوير المقطعي المحوسب عدم اكتناف أي عقد لمفية أخرى. كان لدى هذا المريض المرحلة 2 من داء هودجكن، لأنه بالرغم من اكتناف النسيج اللمفاني فوق الحجاب الحاجز فقط، فإن سرعة التثفل لديه كانت فوق 40 ملمتر/ ساعة. على ضوء هذه الأعراض تم إضافة اللاحقة B إلى المرحلة والتي تقترح مآلا أسوأ مرتبطاً مع الأعراض المجموعية، ولذلك أعطي معالجة سامة للخلايا.

1-4-6 داء هودجكن:

إن وجود خلايا ريد ـ شتيرنبيرج ومتفاوتاتها مشخصة لداء هودجكن. إن منشأ خلية ريد ـ شتيرنبيرج ومتفاوتاتها لا يزال مثار جدل، برغم توطيد الخطوط الورمية. لا تزال مشابهاتها الفيزيولوجية محيرة.

تعتمد المعالجة على مرحلة الداء التي يتم تحديدها بواسطة التفريس المقطعي المحوسب (CT) لمجموعات العقد اللمفية ذات العلاقة، لأن الخلايا الخبيثة تنتشر عبر اللمف في داء هودجكن. يعالج أولئك المصابون بالمرض الموضع (المراحل 1 أ و 2أ) بالعلاج الإشعاعي. إن أرقام البقيا لمدة 15 سنة لهذه المجموعة جيدة و يعتبر 70-80٪ من المرضى متعافين. يعالج المرضى الذين لديهم أعراض بنيوية أو ارتفاع سرعة تثفل الكريات الحمراء مما يشير لانتشار واسع للمرض، وكذلك المرحلة 3 أو 4 من الداء بالعلاج الكيميائي المكثف، يهدأ الأغلب 80٪ ويبقون خالين من الداء لمدة أربع سنوات على الأقل، وأكثر من نصفهم يبقون خالين من الأعراض بعد خمس عشرة سنة.

يرتبط داء هودجكن بتثبيط ملحوظ للمناعة المتوسطة خلوياً ويكون المرضى معرضين للعداوى الجرثومية، والفطرية والڤيروسية (انظر الفصل الثالث)، سواء قبل أو أثناء المعالجة. تتضمن المضاعفات طويلة الأمد أورام ثانية ترتبط بالمعالجة الكيميائية وفشل الدرقية بعد تشعيع الرقبة.

5-6 اللمفومة اللا هودجكينية:

(الحالة 6-6) اللمفومة اللا هودجكينية:

تظاهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 59 عاماً بكتلة متزايدة بشكل تدريجي في الأربية اليمنى منذ ستة أشهر والتي كان يظنها فتقاً. كانت هذه عقدة لمفية أربية ضخمة. كان قد عانى من التهاب إحليل متكرر في الماضي. لم يكن لديه أعراض أخرى ولكن وجد بالفحص لديه ضخامة طحالية (7 سنتمترات تحت الحافة الضلعية) بدون وجود ضخامة كبدية.

لدى الاستقصاء، كان الهيموجلوبين لديه منخفضاً (118جرام /لتر) ولكن تعداد الكريات البيضاء والتفريقي كانا سويين. كانت سرعة تثفل الكريات الحمراء 58 مليمتر/ساعة وكان مستوى نازعة الهيدروجين اللبنية مرتفعة أيضاً. كانت كل الجلوبولينات المناعية المصلية لديه ناقصة: الجلوبولين المناعي G كان 5.2 جرام/ لتر (المدى السوي 7.2-19 جرام/ لتر)، الجلوبولين المناعي A 0.3 جرام/لتر (المدى السوي 0.8-5 جرام/ لتر)، والجلوبولين المناعي M 0.3 جرام/ لتر (المدى السوي 0.5-2 جرام/ لتر). أظهر الرحلان الكهربائي للمصل عدم وجود شرائط أحادية النسيلة. تم استئصال العقدة اللمفية: أظهر المجهر الضوئي جريبات غير منتظمة مع خليط من الخلايا الصغيرة والكبيرة عبرها ولكن بدون وجود مراكز منتشة منظمة. أحد الاحتمالات كان فرط التنسج الجريبي التفاعلي لكن التنميط الظاهري المناعي للمقاطع أظهر أحادية النسيلة، مع تلون خلوي قوي لخلايا الجريب المتعددة مع المصول المضادة لمضاد الجلوبولين المناعي G ومضاد كابا. كان تلون الخلية التائية السوية ضمن الجريبات موجوداً. كان لدى هذا المريض نمطاً جريبياً من اللمفومة اللا هودجكينية.

1-5-6 اللمفومة اللا هودجكينية:

يشير الاسم «لمفومة» إلى التكاثر الخبيث لخلايا العقدة اللمفية غير معادة الدوران. أما داء هودجكن فهو كيان مختلف. إن نسبة حدوث هذا النمط من الورم اللمفاني في ازدياد بمعدل 4-5٪ سنوياً، بسبب ازدياد استعمال المعالجة الكابتة للمناعة بشكل واسع. وعلى سبيل المثال، هناك اختطار 13-15 ضعفاً بعد استعمال العوامل المؤلكلة لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي. يوضع التشخيص بشكل أكثر سهولة باستعمال التفريس المقطعي المحوسب و توفر التنميط الظاهري المناعي.

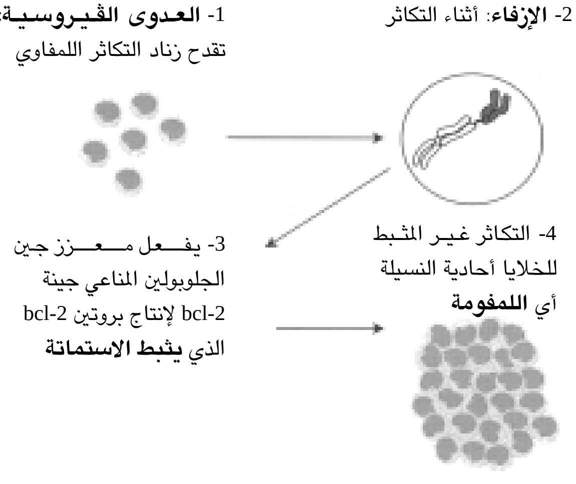
وكما في الخباثات اللمفانية الأخرى، فإن السببيات مجهولة رغم أن الآلية الأكثر احتمالاً في الوقت الحاضر هي الجينات الورمية (Oncogenes) المفعلة بالإزفاء أثناء التكاثر استجابة لعدوى ڤيروسية.

وكمثال اللمفومة المشاهدة في مرضى الزرع الذين يتلقون معالجة عدوانية مضادة للرفض. أي السيكلوسبورين أو الأضداد أحادية النسيلة المضادة لـ CD3 (انظر الحالة 7-1). يرتبط إنقاص جرعة الكبت المناعي مع تقهقر الورم، مما يشير لدور الخلايا التائية في السيطرة على هذا النمط من التكاثر. وزيادة على ذلك فإن الخلايا الورمية تحتوي على جينوم ڤيروس إبشتاين ـ بار، مما يوحي أن هذا الڤيروس قد حرَّض الخباثة، إما بشكل مباشر أو بتثبيط الاستماتة. وهكذا قد يكون هناك ثلاثة أطوار في تطور الورم (الشكل 6-7)، مرحلة باكرة قابلة للعكس مع تكاثر متعدد النسائل، طور لاحق قابل للعكس مرتبط بقلة النسائل وطور متأخر غير قابل للعكس وذلك عندما يكون التطور المحتمل الارتباط مع إزفاء المادة الجينية حتمياً؛ يقدم أغلب المرضى فقط عندما يصبح الورم في المرحلة النهائية.

في لمفومة بوركيت، تكتنف أنماط نووية (Karyotypes) شاذة الكروموسوم 14 (أي الناحية الجينية التي ترمز السلاسل الثقيلة للجلوبولينات المناعية) والكروموسوم 8 (مقر الجين الورمي c-myc). تشاهد إزفاءات كروموسومية نوعية في مقرات جين مستقبلة الخلية التائية (14 q 11) أو جين الجلوبولين المناعي 32) (14 q على الكروموسوم الرابع عشر في العديد من المرضى المصابين باللمفومة اللا هودجكينية رغم أن الاعتداد الدقيق غير مؤكد. من المحتمل أن الجين الورمي لـ 80٪ من اللمفومات الجريبية هو bcl-2 على الكروموسوم الثامن عشر، والذي يتم تفعيله عندما يتم إزفاؤه إلى الكروموسوم الرابع عشر؛ تفرز خلايا الورم بروتين bcl-2، وهي واصمة تشخيصية وكذلك واصمة مفيدة للاستماتة.

يعتمد تشخيص اللمفومة اللا هودجكينية على خزعة العقدة اللمفية. إن باحة العقدة اللمفية التي تنشأ منها الخلايا الخبيثة لا تشير بالضرورة إلى خلية المنشأ، ولكنها مفيدة على افتراض أن المراكز المنتشة والباحات الجريبية ذات الخلية البائية تحتوي على اللمفاويات التائية بشكل مسيطر وأن الباحات المجاورة للقشرة (باحة الخلية التائية) تحوي الخلايا البائية أحياناً. يتم التوصل إلى تحديد السلالة الخلوية

بشكل دقيق بتلوين المقاطع النسيجية بالأضداد أحادية النسيلة الموسومة (MAbs) لمستضدات سطحية مختلفة. يصمم رعيل (Panel) الأضداد أحادية النسيلة الموسومة (Mabs) لإثبات أن الخلايا الشاذة لمفانية (مستضد البيض المشترك، جزيء التفريق العنقودي CD45)، سلالتها (تائية أو بائية) وأحادية النسيلة لها. يتم إثبات أحادية نسيلة لمفومات الخلية البائية بسهولة بالمصول المضادة للسلاسل الخفيفة كابا ولامبدا، لأن الورم سوف يتلون بواحدة فقط (كما في الحالة 6-6). تحتاج لمفومات الخلية التائية إلى دراسات مراتبة الجينات لمستقبلة الخلية التائية (TCR) لإثبات أحادية النسيلة.



(الشكل 6-7): الإمراض المناعي في اللمفومة

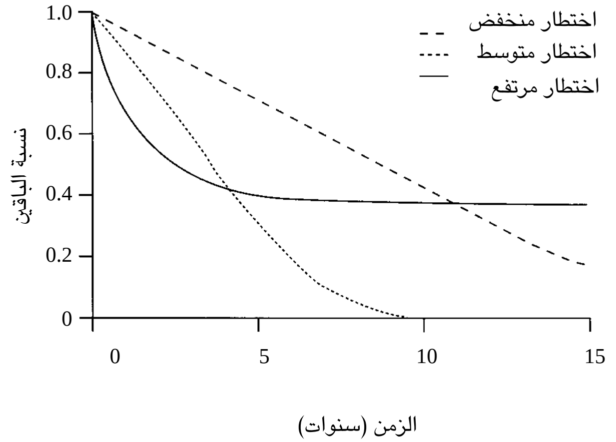
أغلب اللمفومات اللا هودجكنية من سلالة الخلية البائية وتعد المكافئات الخبيثة للخلية البائية في حالة الراحة (انظر الشكل 6-2). تتضمن خباثات الخلية البائية العذراء الابيضاض اللمفاوي المزمن ولمفومة الخلية اللمفانية الصغيرة، بينما قد تكون أورام الخلايا البائية المنبهة بالمستضد لمفومات جريبية أو بالخلايا الكبيرة. وبشكل عام، فإن الخلايا البائية الأكثر نضجاً تعطي لمفومات أكثر خباثة مع استثناء الخلايا شبيهة اللمفاوية والبلازمية (Lympoplasmacytoid) في حالة وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم.

إن تقييم امتداد الداء مفيد، رغم أن الداء الموضع بشكل حقيقي غير شائع . إن التفريس المقطعي المحوسب، وفائق الصوت للبطن وتصوير الأوعية اللمفية هي طرق دقيقة لتقييم الاكتناف داخل البطن. ومن المحتمل أن فحص نقي العظم هو الاستقصاء الأكثر أهمية في اللمفومة اللا هودجكينية: يترافق اكتناف النقي مع مآل سيئ. يتم تحديد المعالجة حسب الموجودات الهيستولوجية المناعية،كتلة و مقر الداء، وعمر المريض والتاريخ الإكلينيكي.

التاريخ الطبيعي للمفومة اللا هودجكينية مختلف بشكل كبير. إن الهدف من التصنيف في الباثولوجيا هو تنظيم مجموعة متغايرة المنشأ من الأمراض بهدف توفير الشكل الأكثر فعالية من المعالجة. توفر في العقدين الأخيرين تصانيف متعددة للمفومة اللا هودجكينية. فشلت التصانيف المورفولوجية في التفريق بين المنشأ المختلف للخلايا الخبيثة، وفي تلك المبنية على المنشأ فقط ودرجة النضج للخلايا الخبيثة لم تكن مستعملة بشكل واسع. ولكي يكون مفيداً، فإن التصنيف يجب أن يأخذ بعين الاعتبار درجة الخباثة، للتمييز بين الأورام العدوانية وبطيئة التنامي.إن تصنيف اللمفومة الأوروبي الأمريكي المنقح (REAL) يفعل ذلك وقد اتضح أنه يملك قيمة منذرة.

المآل العام لمرضى اللمفومة اللا هودجكينية، بالرغم من تحسنه باستعمال المعالجة الكيميائية المشتركة، يبقى سيئاً. فكل المرضى المصابين بخباثة منخفضة الدرجة تقريباً لديهم داء واسع الانتشار عند التشخيص وكل ما تفعله المعالجة الكيميائية المكثفة هو زيادة معدل الوفيات فقط بتعريض المريض أكثر للعداوى المميتة. يعالج هؤلاء المرضى غالباً بالعلاج الإشعاعي الموضعي أو الكلورامبوسيل لكن البقيا على المدى الطويل تبقى ضئيلة (الشكل 6-8). يحتاج الأساس المنطقي للمعالجة أن يأخذ في الحسبان الاكتناف واسع الانتشار واستعداد الخلايا للتقلب البطيء. ولغاية الآن فإن المعالجة الانفصالية (Ablation) بجرعة مرتفعة مع إنقاذ وظيفة نقي العظم بواسطة زرع نقي العظم ذاتي المنشأ (الذاتي) شائعة، وخاصة في الولايات المتحدة الأمريكية. يجب إفراغ نقي العظم المأخوذ قبل المعالجة الكيميائية من خلايا اللمفومة (انظر الفصل الثامن) ويفحص من أجل الخلايا الخبيثة المتبقية قبل إعادته إلى المريض. إن الجين الورمي bcl-2 مع التضخيم الجيني بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز (الفصل التاسع عشر)، يجعل كشف

الخلايا المتبقية حساساً بشكل كافٍ لكي يصبح الزرع الذاتي ناجحاً مع نسبة بقيا خالية من المرض 90٪ لمدة ثماني سنوات في أولئك الذين تم تفريغ نقي العظم المعاد إليهم بشكل تام. الخباثات مرتفعة الدرجة مميتة بسرعة إذا لم تعالج، لذا فقد حَسَّن استعمال المعالجة المشتركة العدوانية البقيا، وفي نسبة (حوالي ثلث العدد العام) من المرضى ذوي الداء مرتفع الدرجة عند القدوم يكون لديهم مآلا جيداً على المدى الطويل.

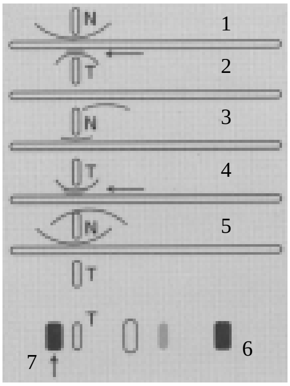


(الشكل 8-6): بُقْيا اللمفومة

تتضمن مضاعفات اللمفومة اللا هودجكينية فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي وقلة الصفيحات. تشاهد قلة مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية المتسببة غالباً في عداوى جرثومية راجعة، في حوالي نصف المرضى. هناك أيضاً اختطار الخباثة الثانية بعد انتهاء المعالجة.

(الحالة 6-7) الورم النقيي المتعدد (Multiple myeloma):

تظاهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 66 عاماً بألم حاد، ثابت في أسفل الظهر بدأ بعد السقوط من السلم قبل ستة أسابيع. ولدى السؤال المباشر أقر بوجود دعث مبهم لمدة تزيد على الستة أشهر. بالفحص كان يشكو من ألم معتبر ولكنه بدا فيما عدا ذلك صحيحاً إلى حد ما. كان مصاباً بفقر دم بسيط ولكن بدون وجود ضخامة عقدية لمفية أو حمى. لم تكن هناك علامات على التكدم، ولا يوجد تعجر بالأصابع، ولا توجد ضخامة كبدية طحالية ولا كتل بطنية. عند إجراء الاستقصاءات، كان الهيموجلوبين منخفضاً (102جرام/ لتر) لكن تعداد الكريات البيضاء كان سوياً (6.2 × $(10)^9$/لتر). كما كان تعداد الكريات البيض التفريقي سوياً وكذلك تعداد الصفيحات لكن سرعة تثفل الكريات الحمراء كانت (98 مم/ ساعة). كانت بروتينات المصل الكلية مرتفعة بمقدار 98 جرام/ لتر (المدى السوي 65-75 جرام/لتر) لكن ألبومين المصل، والكرياتينين واليوريا كانت سوية. كان مستوى كالسيوم المصل لديه مرتفعاً (3.2 ملي مول/ لتر) لكن الفسفاتاز القلوية كانت سوية.كشف الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل شريطاً أحادي النسيلة في ناحية جاما، مع كبت مناعي معتبر في باقي هذه المنطقة. تم تنميط الشريط بالرحلان الكهربائي المناعي وظهر أنه الجلوبولين المناعي G من النمط كابا (الشكل 6-1 ج). أظهر تعداد الجلوبولينات المناعية المصلية ارتفاعاً في الجلوبولين المناعي G بمقدار 67 جرام/ لتر (المدى السوي 7.2-19 جرام/ لتر)، انخفاض الجلوبولين المناعي A بمقدار0.3 جرام/ لتر (المدى السوي 0.8-5 جرام/لتر)، وجلوبولينا مناعياً M منخفضاً: 0.2جرام/ لتر (المدى السوي 0.5-2 جرام/ لتر). أظهر فحص الرحلان الكهربائي للبول المركز شريطاً أحادي النسيلة في ناحية بيتا. وبالرحلان الكهربائي المناعي، تألف هذا الشريط من سلاسل كابا الخفيفة الحرة. أظهرت الأشعة السنية لظهر المريض آفة صغيرة مخرومة في الفقرة القطنية الثانية لكن المسح الهيكلي التالي لم يظهر أية آفة عظمية أخرى.



(الشكل 6-1ج): 1- **مضاد سلسلة جاما، 2- مضاد سلسلة ألفا، 3- مضاد سلسلة ميو، 4- مضاد سلسلة كابا، 5- مضاد سلسلة لامبدا، 6- الألبومين، 7- الشريط M، T- المصل المفحوص، N- المصل السوي).**

1- الرحلان الكهربائي المناعي للمصل المفحوص والمصل السوي. المصعد إلى اليمين. بعد الرحلان الكهربائي ملئت الترف (Troughs) بمصول مضادة لسلسلة جاما، سلسلة ألفا، سلسلة ميو، سلسلة كابا الخفيفة، وسلسلة لامبدا الخفيفة. يشاهد الجلوبولين المناعي G (النمط كابا) كانحناء متسمك موضع لخطوط الترسب ذات العلاقة (الأسهم). لا يوجد الجلوبولين المناعي A أو M في المصل المفحوص بهذه الطريقة.

2- يظهر الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل الانفصال إلى مناطق الألبومين، الجلوبولينات ألفا 1، ألفا 2، بيتا 1 وجاما. يظهر المصل المفحوص شريطاً M مبعثراً في ناحية جاما.

أظهر فحص نقي العظم ازدياد عدد الخلايا البلازمية غير النموذجية، والتي شكلت 45٪ من الخلايا المنواة الموجودة في الفلم. أظهر هذا الرجل المظاهر اللازمة لتشخيص الورم النقيي المتعدد (انظر الجدول 6-5).

6-6 اعتلالات الخلية البلازمية:

1-6-6 الورم النقيي المتعدد:

يعرف ورم النقي المتعدد بالتكاثر الخبيث للخلايا البلازمية (انظر الشكل 6-1) (المحرض احتمالاً بالإنترلوكين 6). يقدم المرضى بشكل شائع بالعداوى الراجعة (المرتبطة بتأثيرات الخباثة الكابتة للمناعة)، الفشل الكلوي (بسبب فرط كالسيوم الدم أو ترسبات البارابروتينات في الكلية)، الكسور المرضية أو ألم العظم ذو الحدوث الحاد (بسبب الآفات الحالة للعظم)، أو فقر الدم (بسبب ارتشاح نقي العظم). قد يكون ورم النقي أيضاً سبباً نادراً لاعتلال الأعصاب المحيطي، أو خلل وظيفة البنكرياس أو متلازمة فرط اللزوجة (الجدول 6-4). يعد من الخباثات الشائعة نسبياً في البالغين لكنه نادر دون سن الخمسين.

أوضحت المعايير التشخيصية في (الجدول 6-5). إن العثور على البارابروتين في المصل أو البول ليس مشخصاً للورم النقيي المتعدد، توجد البارابروتينات أيضاً في بعض الحالات الحميدة (انظر القسم 6-6-2) إن البارابروتينات الموجودة في مصول المرضى المصابين بالورم النقيي هي عادة من نوع الجلوبولين المناعي G، A أو السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة الحرة؛ إن حالات الورم النقيي ذو الجلوبولين المناعي M شديدة الندرة و تشير الكميات الكبيرة من البروتين أحادي النسيلة للجلوبولين المناعي M إلى وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم دائماً تقريباً.

إن السلاسل الخفيفة الحرة الموجودة في البول هي طبعاً من نفس النمط الموجود في بارابروتينات المصل. في الحالية السوية، لا يرشح عبر كبيبات الكلية إلا البروتينات ذات الحجم الجزيئي الصغير. يمكن للسلاسل الخفيفة (الوزن الجزيئي 22 كيلو دالتون) أن تفرز، لكن جزيئات الجلوبولين المناعي الكاملة (الوزن الجزيئي للجلوبولين المناعي G 150 كيلو دالتون، والوزن الجزيئي للجلوبولين المناعي M 800 كيلو دالتون) كبيرة جداً ما لم يكن هناك ضرر كبيبي. عندما تصنع الخلية البلازمية السوية الجلوبولين المناعي، فهي تنتج دائماً زيادة من السلاسل الخفيفة مقارنة بالسلاسل الثقيلة، هذه الزيادة متعددة النسائل السوية يتم إطراحها في البول

وتستقلب بسرعة من قبل الأنابيب الكلوية. بما أن كل الخلايا البلازمية تُخلق كلا السلاسل الثقيلة و الخفيفة فإن زيادة السلاسل الخفيفة الحرة في الأشخاص الأسوياء تكون متعددة النسائل ويمكن كشفها في البول عالي التركيز (x 500).

بروتينات بنس ـ جونز (Bence-Jones) هي سلاسل خفيفة حرة أحادية النسيلة. و من المهم الإدراك أن السلاسل الخفيفة لا يتم كشفها بواسطة (كلينيستيكس Clinistix) أو بالطرق الكيميائية الروتينية لكشف البروتينات في البول. تُكشف السلاسل الخفيفة الحرة بالرحلان الكهربائي المناعي (انظر الشكل 6-1 ج) أو التثبيت المناعي (انظر الشكل 5-19)، باستعمال المصول المضادة النوعية (انظر الفصل التاسع عشر). قد يحدث تسرب كل بروتينات المصل في البول في المرضى المصابين بالضرر الكبيبي المعتبر بما في ذلك بارابروتينات المصل.

(الجدول 6-4): مقارنة المظاهر الإكلينيكية لورم النقي المتعدد ووجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم

	الورم النقيي المتعدد	وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم
الآفات الحالة للعظم	+++	–
ألم العظم	+++	–
فقر الدم	+++	++
العداوى الراجعة	++	–
فرط كالسيوم الدم	++	–
الفشل الكلوي	++	–
قلة الصفيحات	+	–
قلة العدلات	+	–
الاعتلال العصبي	+	+
ضخامة العقد اللمفية	+	+++
الضخامة الكبدية الطحالية	+	+++
فرط اللزوجة	+	+++

يظهر نقي العظم في الورم النقيي خلايا بلازمية شاذة بزيادة عن 15٪. يمكن الوصول إلى هذا الرقم في بعض الحالات التفاعلية ولا يعد بذاته مشخصاً، ولكن في حالة الشك، فإن التألق المناعي المباشر للنقي سوف يثبت الطبيعة أحادية النسيلة للخلايا (الجدول 6-6). يوصف مظهر الأشعة السينية لترسبات ورم النقي بشكل نموذجي بأنها آفة مخرومة. ويشاهد ذلك غالباً في الجمجمة، رغم أن أي جزء من الهيكل قد يكتنف. إن اشتراك الآفات الحالة للعظم مع سواء مستوى الفسفاتاز القلوية في المصل يوحي بشكل شديد بالورام النقيي. تحرر الخلايا البلازمية الإنترلوكين -6، الذي يعمل كعامل مفعل لناقضات العظم والذي قد يكون مسؤولاً عن الآفات الحالَّة وتخلخل العظم المتعمم المرتبط. يرتبط كبت إنتاج الجلوبولين المناعي متعدد النسائل وفشل الاستجابة للتمنيع بالعداوى الراجعة.

(الجدول 6-5): المعايير اللازمة لتشخيص الورم النقيي المتعدد*

(تجربة الورم النقيي السادسة لمجلس الأبحاث الطبي)

1- وجود البارابروتينات في المصل و/أو البول
2- ازدياد أعداد الخلايا البلازمية الشاذة في نقي العظم (أكثر من 20٪) أو أحادية النسيلة المثبتة للخلايا البلازمية (أكثر من 12٪ ذات نمط سلسلة خفيفة واحد)
3- آفات حالَّة للعظم في العظام

***اثنان من ثلاثة من المعايير أساسي للتشخيص.**

يرتبط الورم النقيي ذو السلسلة الخفيفة بشكل خاص بالضرر الأنبوبي الكلوي (انظر الحالة 9-11). في الحالة السوية، تستقلب السلاسل الخفيفة في الأنابيب الكلوية. في الورم النقيي، حيث يكون هناك إنتاج زائد للسلاسل الخفيفة الحرة، تصبح الأنابيب متوسعة ومنسدة بالاسطوانات اليوزينية المتجانسة. إذا لم تتم إزالة هذه المادة بالإدرار، فإن الخلايا الأنبوبية تصاب بالضمور أو حتى تتعرض للنخر الصريح. يحسن الإدرار القسري للمرضى الذين يتظاهرون بارتفاع كرياتينين المصل أو اليوريا؛ البقيا الباكرة لديهم.من المضاعفات على الأمد الأطول

للورم النقيي هو الداء النشواني (Amyloidosis) المرتبط بالسلسلة الخفيفة (انظر الحالة 9-9).

تم تقييم كتلة خلايا الورم في الورم النقيي بقياس معدلات تخليق وتقويض البروتينات أحادية النسيلة. وهذه مجتمعة مع الجلوبولين المكروي بيتا 2 ومستويات البروتين المتفاعل C (انظر الفصول الأول والتاسع عشر) قد أثبتت فائدتها في التنبؤ بالبقيا في الأفراد المصابين. قد يساعد كشف نسبة الخلايا المنقسمة بفعالية أيضاً في التنبؤ بالاستجابة للمعالجة. يعتمد المآل العام على وجود المضاعفات، مثل فقر الدم، الفشل الكلوي، فرط كالسيوم الدم أو الكبت المناعي.

إذا لم يعالج، فالورم النقيي سريع الترقي ويموت المرضى خلال سنة. أسست المعالجة القياسية في العقود الثلاثة الأخيرة في أوروبا على الجرعة المنخفضة من الملفالان (Melphalan) والبريدنيزون (Prednisone). إن الأنظمة العلاجية المركزة المتبوعة بزرع الخلايا الجذعية المحيطية ذاتية المنشأ أو زرع نقي العظم قد حسن المآل في الورم النقيي قليلاً، مع تحسن معدلات الهدأة التامة من 5 إلى 40٪ وامتد معدل البقيا العام لأكثر من خمس سنوات. إن التجارب الحالية لإنقاص سمية مثل هذه الأنظمة العلاجية بالإريثروبيوتين (لعلاج فقر الدم) والبايفوسفونات (للوقاية من تخلخل العظم و من المحتمل النقائل العظمية) والمعالجة التجريبية بالأضداد أحادية النسيلة المضادة لمستقبلة الإنترلوكين 6، أو معالجات تحوير مقاومة الأدوية المتعددة هي في الطريق. يستعمل العامل المنبه لمستعمرات المحببات (G-CSF) لزيادة عدد الخلايا الجذعية +CD34 الجائلة في الدم قبل جنيها لكي يتم تخزينها للزرع التالي، بعد العلاج الكيميائي بالجرعة المرتفعة والزرع ذاتي المنشأ، فإن هذه الخلايا الجذعية تستعمر النقي ثانية. على كل حال فإن الورم النقيي المتعدد يبقى داءً مميتاً وربما بسبب تلوث الطعم الذاتي المنشأ بالخلايا الجذعية +CD34 سليفة الخبيثة نفسها، لأن إزالة الخلايا البلازمية الجائلة لم يحقق الوقاية من نكسات أخرى للداء.

ويستمر البحث عن علاجات شافية، إن احتمال استعمال المفاويات التائية السامة للخلايا ذات النوعية لواصمة النمط الذاتي للخلايا البلازمية الخبيثة أو بشكل غير نوعي للمستضدات المرتبطة بالورم (مثل الميوسين 1: Mucin 1) لا يزال

يبدو واعداً. ولازال الانتظار واجباً لمعرفة فيما إذا كانت مثل هذه المعالجات ستستطيع التخلص من السلائف النسيلية للخلايا البائية.

(الجدول 6-6): مقاربة دراسات نقي العظم التمثيلية

الخلايا البلازمية في النقي ٪	الخلايا البلازمية ذات الجلوبولين المناعي داخل الهيولي ٪					المقاربة المختبرية	التشخيص الإكلينيكي المحتمل
	كابا	لامبدا	جاما	ألفا	ميو		
5	3	2	2	1	2	سوي	سوي
12	7	5		1	5	فرط تنسج تفاعلي	عدوى
12	13	1	2	1	11	تكاثر أحادي النسيلة للجلوبولين المناعي M (النمط كابا)	وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم (مرحلة باكرة)
72	2	70	1	70	1	تكاثر أحادي النسيلة للجلوبولين المناعي A (النمط لامبدا)	الورم النقيي
45	43	2	45	1	1	تكاثر أحادي النسيلة للجلوبولين المناعيG (النمط كابا)	الورم النقيي (الحالة 6-7)

(الحالة 6-8) وجود البارابروتين في الدم الحميد:

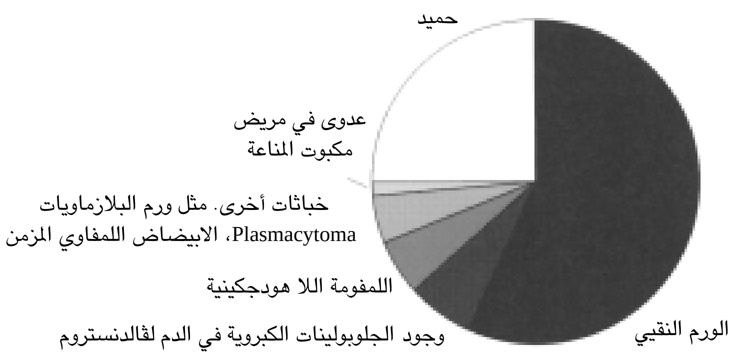
تظاهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 49 عاماً بتاريخ مرضي مدته ستة شهور من آلام مبهمة في صدرها. لدى الفحص كانت مفرطة الوزن و لكن لم يكن لديها أية علامات فيزيائية أخرى.

كان الهيموجلوبين لديها (136جرام/ لتر) وتعداد الكريات البيضاء 6.7 x $(10)^9$ /لتر مع سواء العَدّ التفريقي. كانت سرعة التثفل 34 ملمتر/ ساعة. كانت اختبارات وظيفة الدرقية سوية. على كل حال أظهر الرحلان الكهربائي للبروتينات شريطاً بارابروتينياً صغيراً في الناحية جاما، وكان هذا الشريط من نوع الجلوبولين المناعي G من النمط لامبدا. كان الجلوبولين المناعي المصلي G مرتفعاً بمقدار 20.1 جرام/ لتر (المدى السوي 7.2-19جرام /لتر)، والجلوبولين المناعي A 1.9 جرام /لتر (المدى السوي 0.8-5 جرام/ لتر) والجلوبولين المناعي M 3 جرام /لتر (المدى السوي 0.5-2 جرام /لتر). أظهر الرحلان الكهربائي للبول المركز عدم وجود بيلة بروتينية. بلغت البارابروتينات 10 جرام/ لتر بواسطة قياس الكثافة (Densitometry) (الفصل التاسع عشر). أظهر فحص نقي العظم 12٪ فقط من الخلايا البلازمية. و كل ما سبق إضافة إلى غياب الآفات الحالة للعظم، غياب السلاسل الخفيفة الحرة أحادية النسيلة في البول مع سواء مستويات الجلوبولين المناعي A والجلوبولين المناعي M، فهذه الموجودات تدعم تشخيص الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة الحميد المعروف أيضاً بالاعتلال الجامائي أحادي النسيلة المجهول الاعتداد. تمت متابعة هذه المريضة بفواصل ستة أشهر لمدة ثلاث سنوات بدون تغير في مستوى البارابروتينات، وبقي البول خالياً من السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة. سوف تتابع المريضة الفحص بفواصل سنوية.

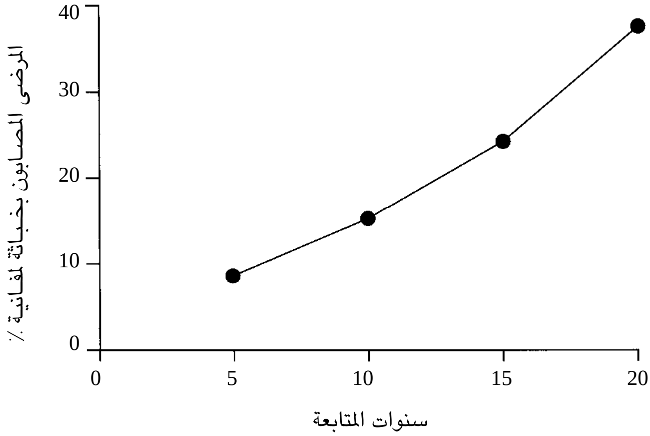
6-6-2 وجود البارابروتينات في الدم الحميد (الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة المجهول الاعتداد):

يعرف الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة الحميد (Benign monoclonal gammopathy) بوجود بروتين أحادي النسيلة في شخص لا يبدي مظاهر الداء الخبيث. حوالي 25٪ من كل المرضى المصابين بالبارابروتينات لديهم الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة الحميد، المعروف أيضاً بالاعتلال الجامائي أحادي النسيلة مجهول الاعتداد (MGUS) (الشكل 6-9). وجود البارابروتينات في الدم

الحميد غير شائع في الأطفال والأشخاص الأكثر شباباً، ولكن يحدث بنسبة 1٪ في أولئك ذوي عمر الخمسين، و 3٪ في الأشخاص الذين تجاوزوا السبعين وفي 8٪ في الناس المتجاوزين لسن الخامسة والثمانين. أظهرت المتابعة على المدى الطويل أن ربع المصابين بالشريط الحميد يتطور لديهم الورم النقيي المتعدد، الداء النشواني، وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم أو اضطراب لمفي تكاثري خبيث ما مشابه (الشكل 6-10). يجب استقصاء جميع المرضى بحثاً عن الورم النقيي المتعدد إذا تطورت لديهم أعراض، إذا ازداد مستوى البارابروتينات مع الوقت أو إذا وجدت المظاهر الموصوفة في (الجدول 6-7). ليست هناك موجودات عند التشخيص يمكن أن تفرق بشكل يعول عليه بين المرضى الذين سوف يبقون مستقرين من أولئك الذين سوف تتطور لديهم حالة خبيثة. يجب أن يخضع جميع المرضى لقياسات متتابعة للبروتين M في المصل بفواصل سنوية، الفترة الفاصلة الوسيطة منذ التعرف على البارابروتين وحتى تشخيص الورم النقيي المتعدد أكثر من ثماني سنوات ولكنها قد تتراوح بين سنتين إلى أكثر من عشرين سنة، رغم أن دراسات المتابعة ليست كاملة بعد.



(الشكل 6-9): الحالات المستبطنة في المرضى الذين يكتشف البارابروتين لديهم



(الشكل 6-10): تطور الخباثة اللمفانية بعد الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة مجهول الاعتداد

6-6-3 وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم:

إن المظاهر الإكلينيكية لوجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم مختلفة. فهي تميل للتجلي بعد سن الخمسين وفي أغلب المرضى تتبع سيراً حميداً نسبياً.

وعلى عكس الورم النقيي (انظر الجدول 6-5)، فإن أعراض وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم تعزى بشكل مباشر عادة لتأثيرات الجلوبولين المناعي M أحادي النسيلة. الجلوبولين المناعي M جزيء ضخم (الوزن الجزيئي 800 كيلو دالتون) محدود بشكل كلي في التجميعة داخل الأوعية. يسبب ازدياد تراكيز الجلوبولين المناعي M (خاصة إذا كان أكثر من 40جرام/ لتر) ازدياداً ملحوظاً في لزوجة المصل. بالرغم من وجود اختلاف معتبر في مستوى اللزوجة والتي تحرض الأعراض، فإن ذلك غير معتاد إذا كانت اللزوجة المصلية النسبية دون 3.8 (انظر الفصل التاسع عشر). تتضمن أعراض فرط اللزوجة الصداع، التشوش، الدوار، تغيرات في حدة البصر، أو في بعض الحالات الصمم المفاجئ. ينزف الأنف وقد تحدث الكدمات أيضاً. قد يكشف فحص قاع العين توسع الأوعية، النزوف، النضحات، تشكيل النضائد داخل الأوعية أو وذمة الحليمة. يمكن لفصادة البلازما المكثفة أن تنقص مستوى الجلوبولين المناعي Mالمصلي سريعاً، حالما تنقص لزوجة المصل فإن الصيانة من فصادة البلازما سوف تبقي المريض بدون أعراض. وعلى كل حال فإن فصادة البلازما لا تؤثر على المرض

بذاته؛ وهناك حاجة للمعالجة الكيميائية للسيطرة على التكاثر أحادي النسيلة.

إن مآل وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم جيد تماماً.متوسط البقيا 4-5 سنوات لكن العديد من المرضى يعيشون لمدة عشر سنوات أو أكثر بعد التشخيص. تنجم المضاعفات عن فرط اللزوجة أو عن وجود الجلوبولينات البردية في الدم (انظر القسم 11-6-3)؛ العداوى غير شائعة. تملك نسبة قليلة مرضاً سريع الترقي، تشبه الأعراض أعراض المصابين بالابيضاض اللمفاوي المزمن أو اللمفومة اللا هودجكينية وتتبع غالباً بظهور شبيهة الخلايا اللمفاوية البلازمية الجائلة. هذه علامة شديدة المآل السيئ والمرضى الذين يظهرون طوراً ابيضاضياً يموتون عادة بسرعة.

(الحالة 6-9) وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم:

تظاهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر ستة وسبعين عاماً بتاريخ مرضي مدته ستة أشهر من التعب، الدعث وضيق النفس الجهدي وعدم الارتياح البطني. في الشهر السابق تعرضت لنوبتين من الرعاف ولكن بدون حصول الصداع، اضطرابات بصرية، نقص الوزن، ألم العظم أو عداوى راجعة.لدى الفحص كانت المريضة شاحبة مع وجود ضخامة عقدية لمفية إبطية ورقبية متوسطة. كان الكبد والطحال متضخمين بمقدار 5 سنتمترات.
لدى الاستقصاء، كانت سرعة تثفل الكريات الحمراء لديها 112 مليمتر/ ساعة والهيموجلوبين 108جرام /لتر. كان تعداد الكريات البيضاء والتفريقي سويين. كانت بروتينات المصل الكلية مزدادة إلى 130 جرام/لتر. أظهر الرحلان الكهربائي للبروتينات والرحلان الكهربائي المناعي بارابروتين كثيف في ناحية جاما و الذي أُثبت بأنه من الجلوبولين المناعي M من النمط كابا. أظهر تعداد الجلوبولينات المناعية المصلية سواء الجلوبولين المناعي G (9.4) جرام/ لتر، والجلوبولين المناعي A (1.1) جرام/ لتر، لكن الجلوبولين المناعي M كان مزداداً بشكل ملحوظ (64.5) جرام/ لتر (المدى السوي 0.5-2 جرام/ لتر). بلغ البارابروتين بواسطة قياس الكثافة (الفصل التاسع عشر) 63جرام /لتر. لم يظهر الرحلان الكهربائي للبول المركز وجود سلاسل خفيفة أحادية النسيلة حرة ولم يكن هناك آفات عظمية في الأشعة السينية للصدر والجمجمة. كانت لزوجة المصل لديها مقارنة مع الماء 4.7 (المدى السوي 1.4-1.8) أظهر فحص نقي العظم ارتشاحاً خلوياً متعدد الأشكال مؤلفاً من مزيج من لمفاويات صغيرة، خلايا بلازمية و خلايا ذات مظهر متوسط تدعى شبيهة الخلايا اللمفاوية البلازمية (Lymphoplasmacytoid). وهذه هي مظاهر وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم.

(الجدول 6-7): مقارنة الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة مجهول الاعتداد، الورم النقيي المتقد بدون أعراض (Smouldering)، والورم النقيي المتعدد

	الاعتلال الجامائي أحادي النسيلة مجهول الاعتداد	**الورم النقيي المتعدد بدون أعراض**	**الورم النقيي المتعدد**
ـ السن عند الحدوث	المسنين	المسنين	المسنين
ـ الأعراض	لا يوجد	لا يوجد	ثابت على الأكثر
ـ تركيز البارابروتينات	أقل من 25 جرام/لتر	> 25 جرام/لتر	> 25 جرام/لتر
ـ تغير مستوى البارابروتين مع الوقت	لا يوجد	ازدياد?	ازدياد ??
ـ موجودات نقي العظم (الخلايا البلازمية كنسبة من الخلايا المنواة)	أقل من 15٪	15-20٪	> 20٪
ـ السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة الحرة البولية	لا يوجد	أصغري	ثابتة على الأكثر
ـ الآفات الحالة للعظم	لا يوجد	لا يوجد	موجودة
ـ الكبت المناعي للجلوبولينات المناعية الأخرى في المصل	لا يوجد	لا يوجد	موجود عادة
ـ الهيموجلوبين، الكالسيوم، إلخ..	سوي	سوي عادة	شاذة غالباً
ـ المعالجة	لا يوجد	انتظر الأعراض	إسعافية

4-6-6 اعتلالات الخلية البلازمية الأخرى:

تنتج بعض أورام الخلية البلازمية سلاسل ثقيلة ناقصة بدون سلاسل خفيفة مرتبطة.المثال الأكثر شيوعاً هو داء السلسلة ألفا، وحيث يتجلى أغلب المرضى بإسهال شديد، وسوء امتصاص معوي، ونقص وزن، وألم بطني وتعجر الأصابع. الشذوذ الكيميائي المناعي هو إنتاج سلاسل ألفا غير كاملة من قبل الخلايا اللمفانية المرتشحة في المخاطية المعوية، لذلك فإن داء السلسلة ألفا يسمى أيضاً داء المعى الدقيق التكاثري المناعي. يبدو أن هذا المرض يتطور في مرحلتين: طور ارتشاحي قبل خبيث باكر يتلوه التطور إلى اللمفومة الأرومية المناعية (Immunoblastic)بالرغم من عدم اتهام أي عامل قوتي أو مُمْرض معوي نوعي، فقد أمكن الحصول على هدأة كاملة بالمضادات الحيوية الفموية في الطور الباكر، مما يشير إلى أن تكاثر الخلية البائية يتوقف إذا تم التخلص من المستضد. حدثت أغلب الحالات في أشخاص شبان من منطقة البحر المتوسط أو الشرق الأوسط.

داء السلسلة جاما غير شائع ويشبه اللمفومة اللا هودجكينية التي تكتنف البلعوم الأنفي. داء السلسلة ميو نادر جداً.

* قراءات للاستزادة:

Acute leukemias

- Freedman AS (1996) Cell surface antigens in leukemias and lymphomas. *Cancer Invest*. 14,252-76.
- Hoffkes HG, Brittinger G & Franke A (1996) Immunophenotyping of acute leukemias and non-Hodgkin's lymphoma-review of ongoing consensus protocols. *Eur. J. Med. Res.* 1, 433-8.
- Ringden O (1997) Allogenic bone marrow transplantation for hematological malignancies -controversies and recent advances. *Acta. Oncol*. 36,549-64.
- Stewart CC, Behm FG, Carey JL,et al. (1997) US-Canadian Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematologic neoplasia by flow cytometry: selection of antibody combinations. *Cytometry* 30,231-5.

Chronic leukemias

- Adkins JC, Peters DH & Markham A (1997) Fludarabine: an update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies.*Drugs* 53,1005-37.
- Kipps TJ (1997) Chronic lymphocytic leukemia. *Curr. Opin. Haematol.* 4,268-76.
- Passweg JR, Rowlings PA & Horowitz N4M (1998) Related donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 12,81-92.

Zhang Mj, Baccarani M, Gale RP, et al. (1997) Survival of patients with chronic myelogenous leukaemia relapsing after bone marrow transplantation: comparison with patients receiving conventional chemotherapy. *Br. J. Haematol*. 99,23-9.

Hodgkin’s disease

- Clodi K & Younes A (1997) Reed-Sternberg cells and the TNF family of receptors/ligands. *Leuk. Lymphoma* 27,195-205.
- Cruss HJ, Pinto A, Duyster J, Poppema S & Herrmann F (1997) Hodgkin’s disease: a tumor with disturbed immunological pathways. *Immunol. Today* 18,156-63.

Poppema S (1996) Immunology of Hodgkin's disease. *Bailliéres Clin. Haematol.* 9,447-57.

- Rajewsky K, Kanzler H, Hansmann ML & Kuppers R (1997) Normal and malignant B-cell development with special reference to Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 8 (Suppl 2), 79-81.

Non-Hodgkin’s lymphoma

- Grogan T, Miller T & Fisher R (1997) A SouthWest Oncology Group perspective on the REAL classification. *Hematol Oncol. Clin. North Am.* 11, 819-46.
- Mason D & Gatter K (1998) Pocket guide to Lymphoma Classification. Blackwell Science, Oxford.
- The non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project (1997) A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89,3909-18.

Plasma cell dyscrasias

- Barlogie B, Jagannath S, Epstein J, et al. (1997) Biology and therapy of multiple myloma in 1996. *Semin. Haematol*. 34, 67-72. Bataille R & Harousseau J-L (1997) Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med*. 336,1657-64.
- Boccadoro M, & Pileri A (1997) Diagnosis, prognosis and standard treatment of multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 11,111-31.

- Joshua DE, MacCallum S & Gibson K (1997) Role of alpha interferon in multiple myeloma. *Blood Rev*. 11, 191-200.
- Kyle RA (1997) Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasma cytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 11,71-87.
- Singhal S, Mehta J & Barlogie B (1997) Advances in treatment of multiple myeloma. *Curr. Opin. Haematol.* 4,291-7.

* الأسئلة :

1- أغلب حالات الابيضاض الحاد في الأطفال هي:

أ - الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد تائي الخلايا

ب ـ الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد بائي الخلايا

ج ـ الابيضاض المشعر الخلايا

د ـ الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد سليف الخلية البائية المشترك

هـ ـ الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد بالخلايا المنسجة

2- دي أوكسي نوكليوتيديل ترانسفيراز الانتهائي (Tdt) هو واصمة بروتينية سطحية للخلايا البائية الناضجة:

صحيح/ خطأ

3- تم الحصول على نتائج الواصمات السطحية التالية من اللمفاويات من رجل يبلغ من العمر 21 عاماً مع كثرة اللمفاويات بمقدار $16 \times (10)^9$ / لتر.

كانت النسبة المئوية للمفاويات المحيطية المتفاعلة للمصول المضادة كالتالي:

كابا: 6 ـ لامبدا: 4 ـ CD19 :10 - CD5: ـ الخلايا التائية: 81.

أي من التالي هو التشخيص الأكثر احتمالاً:

أ ـ الابيضاض اللمفاوي المزمن الباكر

ب ـ متلازمة سيزاري

ج ـ كثرة الوحيدات العدوائية

د ـ اللمفومة اللا هودجكينية

هـ ـ الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد

4- الابيضاض اللمفاوي المزمن البائي الخلايا هو بشكل ثابت حالة مميتة بشكل سريع:

صحيح / خطأ

5- النمط من الابيضاض الأكثر احتمالاً الذي يملك اكتنافاً جلدياً هو

أ ـ الابيضاض الحاد

ب ـ الابيضاض المشعر الخلايا

ج ـ ابيضاض الخلية البلازمية

د ـ الابيضاض اللمفاوي المزمن (النمط المشترك)

هـ ـ متلازمة سيزاري

6- إن انخفاض مستويات المصل لكل صفوف الجلوبولينات المناعية الرئيسية هو مظهر لأي من هذه الأمراض غالباً:

أ ـ الابيضاض اللمفاوي المزمن

ب ـ وجود البارابروتينات في الدم الحميد

ج ـ وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم

د ـ كثرة الوحيدات العدوائية

هـ ـ اللمفومة اللا هودجكينية

7- بروتينات بنس ـ جونز هي:

أ ـ شدف من الترانسفيرين

ب ـ سلاسل خفيفة حرة عديدة النسائل

ج ـ سلاسل خفيفة حرة أحادية النسيلة

د ـ الجلوبولين المكروي بيتا 2

هـ ـ بروستاجلاندينات

8- أي من التالي يتطور في مرضى متلازمة سيزاري لاحقاً في الغالب؟

أ ـ التهاب السحايا

ب ـ القرحة الاثنى عشرية

ج ـ غنغرينة أصابع القدم

د ـ اللمفومة اللا هودجكينية

هـ ـ ورم النقي المتعدد

9- إن دراسات مراتبة الجينات أساسية لتشخيص جميع أورام الخلية البائية:

صحيح / خطأ

10- يتطور ورم النقي المتعدد في كل المرضى الذين لديهم شريط مصلي أحادي النسيلة خلال عشرة سنوات.

صحيح / خطأ

الفصل السابع

المنابلة المناعية

Immune manipulation

1-7: مقدمة

2-7: الكبت المناعي

2-2-1-7: الأدوية

الحالة 7-1:اللمفومة المحرضة بڤيروس إبشتاين ـ بار في متلقيي الزرع

الحالة 7-2: التهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية المضاعِف للمعالجة الكابتة للمناعة

2-2-7: الأضداد كعوامل كابتة للمناعة

الحالة 7-3: التهاب المفاصل الروماتويدي الوخيم المعالج بالأضداد المضادة لعامل نخر الورم ألفا

3-2-7: فصادة البلازما و تبديل البلازما

4-2-7: التشعيع اللمفاني الكامل

5-2-7: الضوء فوق البنفسجي

3-7: التأييد المناعي

1-3-7: الهرمونات

2-3-7: المعالجة بالسيتوكينات

2-3-7: المعالجة الجينية

4-7: التحوير المناعي بالجلوبولينات المناعية الوريدية

الحالة 7-4: داء كاواساكي المعالج بالجلوبولينات المناعية الوريدية

5-7: الاستعمالات الأخرى للأضداد أحادية النسيلة

6-7: العوامل النفسية

7-7: التمنيع ضد العدوى

1-7-7: الأسس النظرية للتمنيع

2-7-7: المساعدات

3-7-7: التمنيع الروتيني

1-7 مقدمة:

رغم أن الجملة المناعية تستجيب عادة بشكل ملائم للمستضدات الغريبة، فهناك مرضى تنجم أمراضهم عن الاستجابات المناعية التي تكون مفرطة أو معيبة. إن هدف المناعة الإكلينيكية هو تصحيح هذه الشذوذات. هناك أسلوبين اثنين محتملين: الكبت المناعي أو التأييد المناعي. إن الجملة المناعية مفرطة الفعالية، المضررة للذات تحتاج درجة ما من الكبت المناعي، وهذا هو الركن الأساسي في تدبير زرع الأعضاء وأمراض مناعية ذاتية معينة مهددة للحياة. وما عدا الاستثناء الرئيسي للتمنيع وزرع نقي العظم فإن استعمال التأييد المناعي لتحسين الجملة المناعية الأصلية أو المعيبة لا يزال في المهد، رغم أن المعالجة الجينية تملك كمونات مثيرة للاهتمام. تنتج بعض طرق المنابلة المناعية فوائد إكلينيكية حتمية بآليات لم يتم فهمها بشكل جيد، وعلى سبيل المثال المعالجة بالجلوبولينات المناعية الوريدية والأضداد أحادية النسيلة: فهي تستطيع أن تكبت، وتؤيد أو تعدّل الاستجابات المناعية اعتماداً على نوعيتها والظروف الإكلينيكية.

2-7 الكبت المناعي:

1-2-7 الأدوية:

هناك مجموعات متعددة من أدوية الكبت المناعي (الجدول 7-1). إن تأثيراتها على الجملة المناعية مقسومة إلى تغيرات قصيرة الأمد على حركة مرور الخلية وتغيرات أكثر ثباتاً على وظيفة الخلية الفردية. إن خواصها المضادة للالتهاب منفصلة عن تلك الخاصة بالجملة المناعية. وبشكل عام، يعمل الأزاثيوبرين (Azathioprine) والسيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide) على نضج الخلايا، بينما تثبط الستيرويدات ومشتقات الفطريات وظائف الخلايا الناضجة.

عرفت الكورتيكوستيرويدات لفترة طويلة بتبديل الاستجابات المناعية. إن جرعة وحيدة من الكورتيكوستيرويدات تسبب تغيرات في المرور الخلوي خلال ساعتين من الإعطاء، والنتيجة هي قلة لمفاويات عابرة تبلغ ذروتها بعد أربع ساعات ولكنها تختفي بعد أربع وعشرين ساعة. تحدث قلة اللمفاويات بسبب احتجاز لمفاويات الدم في نقي العظم؛ والخلايا الأكثر تأثراً بشكل مسيطر هي الخلايا التائية المساعدة (الجدول 7-2).

(الجدول 7-1): المجموعات الرئيسية من الأدوية الكابتة للمناعة

* الكورتيكوستيرويدات (بريدنيزولون Prednisolone).
* مثبطات تخليق البورين (أزاثيوبرين، مايكوفينولات موفيتيل Mycophenolate mofetil).
* العوامل المؤلكلة (كلورامبوسيل (Chlorambucil)، سيكلوفوسفاميد)
* مشتقات الفطريات (سيكلوسبورين (Cyclosporin)، تاكروليمس (Tacrolimus (FK506))، سيروليمس (Sirolimus)).

يختلف تأثير الستيرويدات على وظيفة الخلية تبعاً للنوع، الجرعة و التوقيت. التأثير الرئيسي في البشر على البلاعم في حالة الراحة (الجدول 7-2)؛ البلاعم المفعلة غير حساسة للكورتيكوستيرويدات. من المحتمل أن يفسر نقص معاملة المستضد من قبل البلاعم استجابة الأضداد الأولية الضعيفة المشاهدة بعد إعطاء الكورتيكوستيرويدات. لا تتأثر استجابة الأضداد الثانوية لأن خلايا الذاكرة مقاومة لتأثيرات الكورتيكوستيرويدات. لدى تطبيق جرعات أعلى من الستيرويدات يصبح تثبيط إنتاج الإنترلوكين 2 من قبل الخلايا التائية المساعدة مزداد الأهمية.

تستعمل الكورتيكوستيرويدات في البشر لهدفين أساسيين: الوقاية أو عكس رفض الطُعْم ومعالجة الأمراض المناعية الذاتية والخبيثة. في الزرع (انظر الفصل الثامن) فإن المفعول المضاد للالتهاب وإنقاص فعالية البلاعم يتسبب في إنقاص الارتشاح الخلوي. الستيرويدات لوحدها غير فعالة في الوقاية من الرفض في الطور الباكر، رغم أن الجرعات المرتفعة تعكس الرفض الحاد. الستيرويدات فعالة أيضاً لدى الإعطاء بالتناوب اليومي (Alternate-day)، وهذا مهم خاصة في الأطفال للوقاية من مشاكل النمو. إن آلية عمل الكورتيكوستيرويدات في الأمراض المناعية الذاتية أكثر تخميناً، رغم أن خواصها المضادة للالتهاب هامة بشكل خاص في الذئبة الحمامية المجموعية والتهاب المفاصل الروماتويدي. في الأمراض المتواسطة بالأضداد، وعلى سبيل المثال فرفرية قلة الصفيحات مجهولة السبب (انظر الفصل السادس عشر)، فإن تحوير وظيفة البلاعم قد يكون المسؤول عن نقص تخريب الخلايا بالبلعمة.

تملك الكورتيكوستيرويدات مجالاً واسعاً من التأثيرات الجانبية (الشكل

1-7). فهي معروفة بزيادة استعداد المريض للعداوى من كل الأنماط (انظر الشكل 2-7). إن الفشل في تصدير العدلات إلى الأنسجة (الجدول 7-2) ووظيفة البلاعم المنقوصة ذات العلاقة الأكبر بازدياد الاختطار هذا. تعزى التأثيرات الجانبية إلى مدة المعالجة و كذلك الجرعة. بإعطاء جرعات أكبر لمدد أقصر، فإنه من المحتمل غالباً أن تنقص التأثيرات الجانبية غير المرغوبة مع الحفاظ على الكبت المناعي. يمكن إنقاص التأثيرات الجانبية أيضاً بالمعالجة بالتناوب اليومي أو بإعطاء الستيرويدات مع أدوية أخرى كابتة للمناعة و ذلك كعوامل مستبقية للستيرويدات.

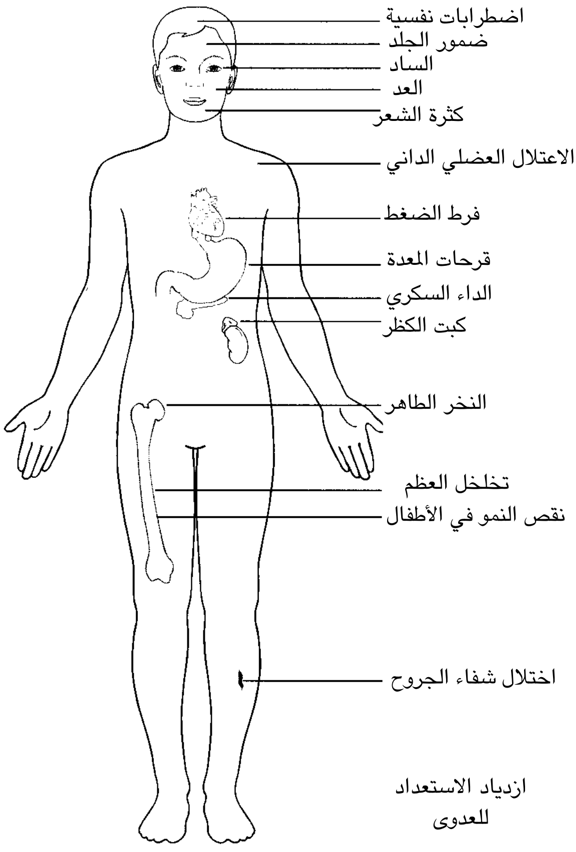
(الجدول 7-2): مفعولات الكورتيكوستيرويدات على الجملة المناعية البشرية

	التأثير	الآلية
1- المرور الخلوي	↑ العدلات في الدم ↓ الوحيدات في الدم ↓ اللمفاويات، خاصة الخلايا التائية CD4	ـ التحرر من نقي العظم مع عدم الانتقال إلى الأنسجة ـ استماتة الخلايا التائية CD4 والخلايا التائية المساعدة 1) الخلايا التائية المساعدة 2) الخلايا التائية السامة للخلايا ـ محتجزة في نقي العظم
2- وظيفة الخلية	البلاعم: ↓ معاملة المستضد ↓ إنتاج السيتوكينات (الإنترلوكين 1، الإنترلوكين 6، عامل نخر الورم ألفا) ↓ الانجذاب الكيميائي ↓ الفعالية القاتلة للخلايا ↓ تفعيل الخلية التائية ↓ وظيفة الخلية البطانية ↓ وظيفة الخلية الفاتكة الطبيعية	ـ تثبيت الغشاء ↓ نضج الوحيدات إلى البلاعم ـ تثبيط نسخ جين السيتوكينات (الإنترلوكين 1، الإنترلوكين 2، الإنترلوكين 3، الإنترلوكين 4، الإنترلوكين 6، الإنترفيرون جاما) ـ ↓ تعبير جزيئات الالتصاق ـ ↓ فعالية سينثيتاز أكسيد النيتريك
3- التأثيرات على الالتهاب	↓ تخليق البروستاجلاندينات	ـ تثبيط الإنزيمات فوسفوليباز A2 وسيكلوأكسيجيناز

إن تطور الثيوبورينات (Thiopurines) في العام 1950 قد زودنا بدواء كابت للمناعة هام آخر، وهو بالتحديد أزاثيوبرين (Azathioprine). يكون الدواء غير فعال إلى أن يتم استقلابه في الكبد ويستغرق الأمر أسابيع قليلة لكي يصبح فعالاً. تستطيع المستقلبات أن تؤثر على كل الخلايا المنقسمة بتثبيط تخليق الدنا. يؤثر الأزاثيوبرين على جوانب متعددة من الوظيفة المناعية (الجدول 7-3) والتي تكون مسؤولة عن السمية لنقي العظم. يبدي أغلب المرضى لدى العلاج الطويل الأمد في النهاية قلة المحببات وقلة الصفيحات، ولكن بعض المرضى يتطور لديهم بشكل سريع عدم تنسج الكرية الحمراء. من المهم إجراء تعداد أسبوعي للبيض والصفيحات لكشف هذه التأثيرات الجانبية. يستعمل الأزاثيوبرين بشكل واسع في حالتين إكلينيكيتين رئيسيتين:

1- الوقاية من الرفض بعد زرع الأعضاء.

2- علاج المرض المناعي الذاتي المجموعي.



(الشكل 7-1): التأثيرات الجانبية للعلاج طويل الأمد بالكورتيكوستيرويدات

(الجدول 7-3): أفعال الثيوبورينات على الجملة المناعية البشرية

1- المرور الخلوي:

ـ الحاد: ↓اللمفاويات، خاصة الفاتكة الطبيعية والخلايا التائية
↓الوحيدات

ـ المزمن: ↓ المحببات } بسبب تثبيط
↓ الصفيحات } نقي العظم

2- الوظيفة الخلوية (تشاهد التأثيرات فقط في التجارب طويلة الأمد)

لا تغير استجابات الأضداد عادة بالجرعات السوية، ولكنها تستطيع أن تفعل ذلك بجرعات أكبر

3- التأثيرات على الالتهاب

يتعلق نقص الرشاحة الالتهابية بنقص الوحيدات في الدم

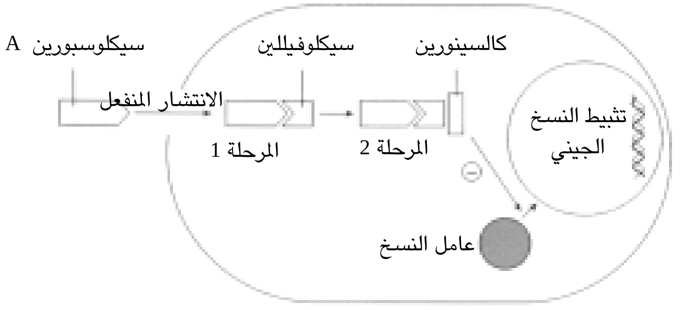
مايكوفينولات موفيتيل (Mycophenolate mofetil) مثبط للبورين حديث يقوم بتثبيط إنزيم رئيسي في التخليق الجديد للبورينات من قبل اللمفاويات التائية والبائية المفعلة. وقد تم إدراجه حديثاً في أنظمة المتابعة العلاجية للكبت المناعي التالي لزرع الكلية.

تتداخل العوامل المؤلكلة (Alkylating agents) مع تضاعف الدنا في الطور السابق للتفتل (Premitotic) وتكون بأشد فعالية في الخلايا سريعة الانقسام. تختلف الأنسجة في قدرتها على إصلاح الدنا بعد الألكلة، والتي تعد مسؤولة عن اختلاف حساسيتها لهذه المجموعة من الأدوية. لهذه المجموعة فعالية مضادة للالتهاب بسيطة وهكذا فهي تعطى على الغالب مع الستيرويدات. يحتاج السيكلوفوسفاميد (مثل أزاثيوبرين) إلى الاستقلاب من قبل الكبد لكي يشكل مستقلباته الفعالة. عندما يعطى السيكلوفوسفاميد مع أو حالاً بعد مستضد ما فهناك نقصاً في إنتاج الأضداد واعتلال فرط التحسس من النمط المتأخر. الآلية الدقيقة للفعل غير معروفة. بإعطاء الجرعات القليلة، تبدي الخلايا CD8+ انخفاضاً قصير الأمد في العدد. ومع زيادة الجرعة، تهبط أعداد الخلاياCD4+ بشكل مترق. بعد إيقاف السيكلوفوسفاميد، يستغرق التعافي أسابيع أو أشهراً.

ترتبط الجرعات المرتفعة المطولة مع سرطانة المثانة. من الناحية الإكلينيكية، يكون السيكلوفوسفاميد نافعاً بشكل خاص في الأمراض المناعية الذاتية العدوانية (مثل الورام الحبيبي لڤيجينر أو التهاب الأوعية المرتبط مع الذئبة الحمامية المجموعية)، وفي تكييف متلقي زرع نقي العظم (انظر الفصل الثامن). هناك عامل آخر وهو الكلورامبوسيل، يستعمل بشكل واسع لعلاج أورام الخلية البائية منخفضة الدرجة مثل الابيضاض اللمفاوي المزمن واللمفومة اللا هودجكينية. ويبدو أنه يعمل على الخلايا البائية بشكل مباشر. إما أن يعطى الكلورامبوسيل بشكل متقطع أو بجرعة منخفضة، لأن الجرعات المرتفعة ترتبط مع التطور التالي للابيضاض.

السيكلوسبورين (Cyclosporin) مستقلب فطري طبيعي الحدوث. وهو لا يملك أي تأثير على مرور اللمفاويات، ولكنه يكبت كلا المناعة الخِلطية والمتوسطة خلوياً. لا يصبح السيكلوسبورين فعالاً إلا عندما يتم تركيبه مع مستقبلته داخل الخلية (سيكلوفيللين Cyclophillin) ويثبط الحوادث الباكرة المعتمدة على الكالسيوم، وخاصة تفعيل جينات سيتوكينات متعددة (الشكل 7-2). التأثير الرئيسي هو تثبيط إنتاج الإنترلوكين 2 وبالتالي استجابات التكاثر المعتمدة على الخلايا +CD4. تتأثر فعالية الخلية الفاتكة الطبيعية أيضاً بسبب اعتمادها على إنتاج الإنترلوكين 2. يسبب السيكلوسبورين تطاولاً مدهشاً في بقيا الطعم، وتتضمن جميع بروتوكولات الزرع حالياً في الواقع استعمال السيكلوسبورين، مترافقاً عادة مع بريدنيزولون وأزاثيوبرين (انظر الفصل الثامن). تسبب الإعطاء قصير الأمد للسيكلوسبورين في الحيوانات في تطاول بقيا الطعم حتى ولو بعد سحب الدواء. ولا تنطبق هذه الحالة على الإنسان، حيث من الضروري إعطاءه لأمد طويل. السيكلوسبورين ناجح جزئياً في كلا الوقاية وعكس داء الطعم حيال الثوي الحاد التالي لزرع نقي العظم.

استعمل السيكلوسبورين أيضاً في مجموعة من الأمراض المناعية الذاتية المتوسطة بالخلايا التائية المساعدة. وقد توطدت فعاليته في تجارب ذات شواهد في الصدفية، والتهاب العنبية و التهاب المفاصل الروماتويدي الوخيم. هناك مظاهر متعددة مشتركة في هذه التقارير (الإطار 7-1).



(الشكل 7-2): آلية الفعل الكابت للمناعة للسيكلوسبورين؛ في المرحلة الثانية يرتبط مركب السيكلوسبورين -A سيكلوفيللين بالكالسينورين ويثبطه، وهو إنزيم رئيسي مسؤول عن إزفاء عوامل النسخ من الهيولى إلى النواة. إن مقاطعة هذه الحدثية يقي من النسخ الجيني للإنترلوكينات 2، 3، 4، 5 والإنترفيرون جاما

(الإطار 7-1): مظاهر العلاج بالسيكلوسبورين

* للسيكلوسبورين تأثير سريع (خلال 2-12 أسبوعاً)
* يحدث النكس عندما يوقف العلاج
* لا يتأثر السير الإكلينيكي للداء
* الجرعات المرتفعة سامة للكلية

يُستبقى السيكلوسبورين للمرضى غير المستجيبين أو الذين لا يتحملون الكبت المناعي التقليدي، يجب موازنة استعماله مع اختطار السمية، بما في ذلك السمية الكلوية والكبدية. تتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى فرط تنسج اللثة، الرجفان، كثرة الشعر وتغيرات ضاربة في الملامح الوجهية في الأطفال. أحد أكثر التأثيرات الجانبية إزعاجاً للسيكلوسبورين هو تحريض اللمفومة بسبب ازدياد

الاستعداد للتأثيرات المكونة للورم لڤيروس إبشتاين ــ بار. هناك انتشار مرتفع بشكل غير متناسب للخباثة (1-10٪ من الطعوم)، وبالتحديد اللمفومة اللا هودجكينية أو ساركومة كابوزي، الحادثة بعد 2-3 سنوات من الزرع، خاصة في أولئك المعالجين بالأضداد المضادة لـ CD3 أو الجلوبولين المضاد للمفاويات في نفس الوقت. إن اختطار الخباثة لا يعد مضاد استطباب لاستخدامه في الزرع.

(الحالة 7-1) اللمفومة المحرضة بڤيروس إبشتاين ـ بار في متلقي الزرع:

أجري لمريض مصاب بالسكري المعتمد على الإنسولين يبلغ من العمر 65 عاماً زرعاً لكلية جثية (Cadaveric) بسبب إصابته بمرحلة نهائية من الفشل الكلوي. تضاعف السير بعد العمل الجراحي بشكل عاجل بالرفض الحاد والذي تم عكسه بنجاح بالجلوبولين المضاد لخلايا التوتة. أُخرج المريض من المستشفى بعد أسبوعين، وكان علاجه الإنسولين، البريدنيزولون، أزاثيوبرين وسيكلوسبورين (للوقاية من رفض الطعم)، كوتريموكسازول (للوقاية من عدوى المتكيسة الرئوية)، الإريثروبويتين (Erythropoietin) والرانيتيدين (Ranitidine). بعد خمسة أشهر تطور لدى المريض ضيق نفس مترق، حمى وتعب. كشف الفحص الإكلينيكي وجود كراكر (Crackles) رئوية وضخامة كبدية طحالية. لوحظ وجود ظلال خلالية منتشرة ثنائية الجانب في أشعة الصدر السينية. لخُص التشخيص التفريقي في (الجدول 7-1 ج) كان الهيموجلوبين لديه 84 جرام/ لتر وكان مصاباً بقلة بيض وخيمة $1 \times (10)^9$ / لتر. كانت المزارع الدموية عقيمة وأظهرت خزعة نقي العظم نضجاً سوياً نقيانياً وللكريات الحمر مع عدم ظهور عصيات مقاومة للحمض أو فطريات باستعمال ملونات خاصة. أظهرت الخزعة عبر القصبات عدم وجود شذوذ هيستولوجي؛ كما كانت الملونات الخاصة للعصيات المقاومة للحمض، المتكيسة الرئوية والڤيروس المضخم للخلايا سلبية. أظهرت خزعة الرئة المفتوحة التهاب رئة فبريني مع التهاب قصيبات انسدادي مرتبط مع رشاحة خلوية كثيفة من خلايا لمفانية لا نموذجية بشكل كبير تحتوي نويات عديدة الأشكال. عبرت الخلايا اللمفانية واصمات الخلية البائية (CD20,CD79) واصطبغت بشكل إيجابي لعدد من منتجات جبنة ڤيروس إبشتاين – بار (مستضدات ڤيروس إبشتاين ـ بار النووية، بروتينات الغشاء الكامنة (Latent) لڤيروس إبشتاين ـ بار).

كانت نتائج خزعة الرئة مشخصة للمفومة الخلية البائية الثانوية لڤيروس إبشتاين ـ بار. بعد التشخيص أوقفت المعالجة الكابتة للمناعة لدى المريض لكنه توفي بعد أسبوعين لإصابته بفشل تنفسي مترق.

(الجدول 7-1ج): التشخيص التفريقي للحمى والظلال الرئوية في متلقي الزرع الكلوي.

* التهاب الرئة الجرثومية (غير محتمل بعد خمسة أشهر من الزرع) * إعادة تفعيل التدرن * العدوى الفطرية (الرشاشية، المتكيسة الرئوية) * العدوى الڤيروسية (الڤيروس المضخم للخلايا) * الداء اللمفي التكاثري المحرض بڤيروس إبشتاين ـ بار

على عكس الفرد المؤهل مناعياً القادر على احتواء ڤيروس إبشتاين ـ بار كعدوى كامنة (خافية) مزمنة، فإن المرضى المصابين بالمناعة الخلوية المعيبة غير قادرين على فعل ذلك و هم في اختطار من تطور لمفومة الخلية البائية كما في (الحالة 7-1). تتراجع اللمفومة المحرضة بڤيروس إبشتاين ـ بار في مرضى الزرع لدى سحب أو إنقاص العلاج الكابت للمناعة ولكن ذلك يجب موازنته مع الاختطار المصاحب لتحريض رفض الطعم.

إن نجاح السيكلوسبورين قد أثار البحث عن أدوية كابتة للمناعة جديدة أخرى. اشتق FK506 (تاكروليمس Tacrolimus) من أحد فطريات التربة. ورغم أن بنيته مختلفة تماماً عن السيكلوسبورين ويرتبط إلى بروتينات داخل خلوية مختلفة، فهو يمتلك نمطاً مماثلاً من الفعل ولكنه أقوى بنمو 10-100 مرة. فهو يثبط إفراز الإنترلوكين 2، 3، 4 والإنترفيرون جاما مثل السيكلوسبورين، واقياً بذلك من التفعيل الباكر للمفاويات التائية +CD4. يستعمل التاكروليمس حالياً كبديل للسيكلوسبورين بهدف الكبت المناعي الأولي في متلقي طعم الكبد والكلية الخيفي، كما أن للتاكروليمس فائدة في معالجة رفض الطعم الخيفي غير المستجيب للأنظمة العلاجية الكابتة للمناعة التقليدية.تشابه التأثيرات الجانبية تلك الخاصة بالسيكلوسبورين، ولكن حدوث السمية العصبية والسمية الكلوية أكبر.

الراباميسين (Rapamycin) (سيروليمس Sirolimus) هو دواء آخر كابت للمناعة ذو منشأ فطري قيد التجارب الإكلينيكية. وهو مماثل من الناحية البنيوية لـ FK506 لكنه يملك تأثيراً كابتاً للمناعة مختلفاً: لا يثبط السيروليمس الكالسينورين،

وبذلك فإن نسخ جين السيتوكينات لا يصيبها الاعتلال. وعلى كل حال، فهو يثبط تكاثر الخلية التائية المحرض بالإنترلوكين 2 و 4.

برغم فعاليتها غير المشكوك بها، فإن المعالجة الكابتة للمناعة غير مرضية بشكل متأصل في ضوء التأثيرات الضائرة المناقشة بشكل سابق والموضحة في (الحالة 7-2). وكنتيجة هناك اهتمام كبير في تطوير عوامل كابتة للمناعة أكثر فعالية وأقل سمية.

(الحالة 7-2) التهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية كمضاعفة للعلاج الكابت للمناعة:

أُدخل رجل يبلغ من العمر 35 عاماً مصاب بالورام الحبيبي لڤيجينر (Wegener's granulomatosis) إلى المستشفى بسبب تاريخ مرضي مدته أسبوعين من الحمى وضيق النفس. وُضع تشخيص الورام الحبيبي لڤيجينر قبل ثمانية عشر شهراً عندما قَدِم بنفث الدم والتهاب كبيبات الكلى. تم التوصل إلى هدأة المرض بالعلاج الكابت للمناعة العدواني بمشاركة الميثيل بريدنيزولون النبضي والسيكلوفوسفاميد، مما مكن المريض من الاستمرار بالجرعة المتناقصة الحالية من الستيرويدات والأزاثيوبرين. كانت نتائج استقصاءات الدخول الحالي للمستشفى كالتالي:

* أشعة الصدر السينية: ظلال منتشرة ثنائية الجانب
* البروتين التفاعلي C المصلي (CRP): 80 مليجرام/ لتر (المدى السوي أقل من 10)
* الأضداد الهيولية مضادة العدلات : إيجابية ضعيفة عند العيار 1:40 (أكثر من 1:640عند تشخيص الداء)
* كرياتينين المصل: 102 ميكرو مول/ لتر (المدى السوي 50-140)
* اليوريا: 4.5 ملي مول/ لتر (المدى السوي 2.5-7.1)
* فحص البول المجهري: رائق

كان التشخيص التفريقي بين الورام الحبيبي لڤيجينر الفعال ووجود عدوى كمضاعفة للعلاج الكابت للمناعة. كان من المهم التمييز بين العدوى والتهاب الأوعية في هذه الحالة لأن زيادة العلاج الكابت للمناعة بوجود الإنتان قد يكون مميتاً. كشفت الاستقصاءات الإضافية بما في ذلك الغسيل القصبي السنخي وجود المتكيسة الرئوية الجؤجؤية، وهو ممرض رئوي معروف في المرضى المعالجين بالكبت المناعي الطويل الأمد. بعد أسبوعين من العلاج بالكوتريموكسازول كان التعافي كاملاً لديه من الناحية الإكلينيكية والشعاعية وتم إرساله إلى المنزل مع استعمال الجرعة المعتادة من علاج المتابعة الكابت للمناعة.

7-2-2 الأضداد كعوامل كابتة للمناعة:

يمكن استعمال الأضداد لكبت الاستجابة المناعية (الإطار 7-2).

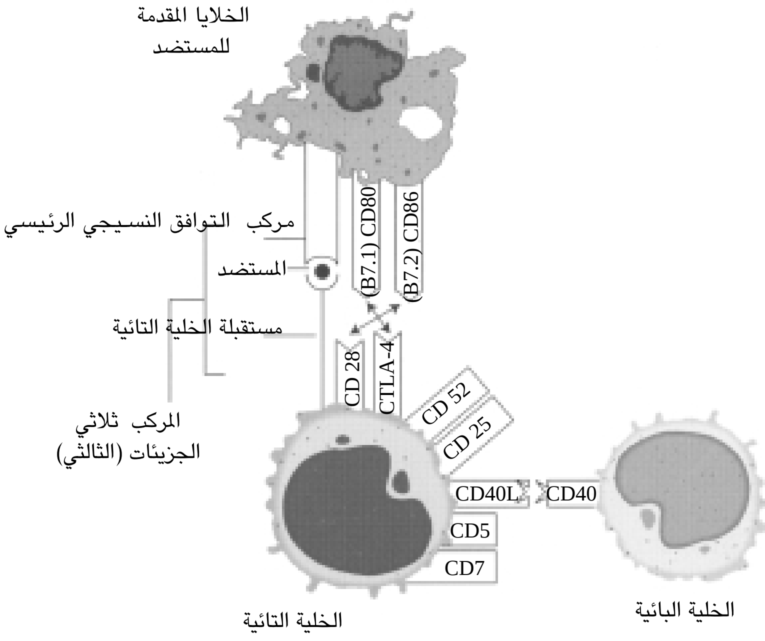
(الإطار 7-2): أنماط فعل المعالجة بالأضداد

* إزالة المستضد
* مقاطعة التآثر بين الخلايا المقدمة للمستضد، الخلايا التائية والخلايا البائية
* استعدال السيتوكينات سليفة الالتهابية المتحررة من قبل هذه الخلايا

تم إيضاح الوقاية من التحسيس بإزالة المستضد باستعمال أضداد مستضد زمرة الدم ريسيوس D. تتم الوقاية من الداء الانحلالي لدى الوليد الناجم عن تنافر ريسيوس بين الأم (سلبية ريسيوس D) وجنين إيجابي ريسيوس D (انظر الفصل الثامن عشر) بإعطاء الأضداد المضادة ل D للأمهات ذوات الاختطار حالاً بعد الولادة. تدمر هذه الأضداد أي خلايا حمر جنينية إيجابية للريسيوس، وهكذا تقي من تحسيس الجملة المناعية للأم.

طورت منظومة واسعة من الأضداد أحادية النسيلة بهدف مقاطعة التآثر بين الخلايا المقدمة للمستضد، والخلايا التائية والخلايا البائية (الشكل 7-3، الجدول 7-4).

الاهتمام الرئيسي المتعلق بالأضداد أحادية النسيلة من القوارض هو احتمال قدح زناد التفاعلات بعد الاستعمال المتكرر، مع فقد الفعالية بسبب الأضداد للجزء المتعلق بالنوع من الأضداد العلاجية. إن إنتاج أضداد بشرية أحادية النسيلة، بتحويل الخلايا البائية بڤيروس إبشتاين ـ بار أو دمج الخلايا المنتجة للأضداد مع خطوط خلوية بشرية، قد يتغلب على هذه المشكلة. وهناك أسلوب بديل وهو أنسنة (Humanize) الأضداد الفأرية أحادية النسيلة بشكل جيني بتغيير مقراتها الرابطة للمستضد (النواحي مفرطة الاختلاف) على هيكل أضداد إنساني، وهذا يستبقي المدى الكامل من الخواص التأثيرية للمناطق البشرية Fc مع تقليل الاستمناع للمكون الفأري (انظر الحالة 7-3).



(الشكل7-3): أهداف الأضداد أحادية النسيلة كعوامل كابتة للمناعة

(الحالة 7-3) التهاب المفاصل الروماتويدي الوخيم المعالج بالأضداد المضادة لعامل نخر الورم ألفا:

تم علاج امرأة تبلغ من العمر 55عاماً مصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي النشط، والذي كان في السابق غير مستجيب للعوامل المتعددة المعدلة للمرض، بواسطة أضداد فأرية أحادية النسيلة مؤنسنة لعامل نخر الورم ألفا كجزء من تجربة إكلينيكية. وبعد التسريب الأول لمضادة عامل نخر الورم ألفا لوحظ انخفاض معتبر 60-70٪ في المشعرات الإكلينيكية للالتهاب (عدد المفاصل المتورمة والمئلامة، مدة التيبس الصباحي وحرز الألم (Score) وكذلك البروتين التفاعلي C خلال ثلاثة أيام. وبشكل غير متوقع كان التحسن الإكلينيكي والمختبري ثابتاً لمدة اثني عشر أسبوعاً بعد التسريب الأول.

المعالجة بمضاد عامل نخر الورم ألفا مثال جيد على العلاج المناعي الموجه بشكل نوعي إلى وسيط رئيسي للمرض. وبما أن مضاد عامل نخر الورم ألفا ليس بالشافي فإن التسريبات المتكررة ستكون لازمة للسيطرة على التهاب المفاصل الروماتويدي الفعال. الدراسات العالمية قيد الإجراء لتحديد التواتر الأمثل للمعالجة ولاختبار التآزرية المحتملة لدى المشاركة مع مضاد CD4.

7-2-3 فصادة البلازما وتبديل البلازما:

تكتنف فصادة البلازما (Plasmapheresis) أخذ الدم، فصل البلازما وإعادة الجزء الغني بالكريات الحمر إلى المريض. وبالمقابل، فإن تبديل البلازما يكتنف سحب الدم، وإزالة البلازما وإعادة الجزء الغني بالكريات الحمراء إلى المريض مضافاً إليه بلازما متبرع. قد يكون التحسن في فصادة البلازما تالياً لإزالة الوسائط الناجمة عن ضرر الأنسجة، بينما في تبديل البلازما فقد يكون ناجماً عن تعويض العوامل المعوزة أو عن التأثيرات المحورة المناعية للجلوبولينات المناعية البشرية (القسم 7-4). تستعمل فصادة البلازما العلاجية كمساعد في العديد من الأمراض حيث تثبت الآليات المناعية أو تكون متوقعة، ولكن الفائدة القطعية ظهرت في قلة فقط من هذه الأمراض (الجدول 7-5). فصادة البلازما مفيدة في العلاج الإسعافي لفرط اللزوجة (انظر الفصل السادس) لكن المعالجة طويلة الأمد تستلزم أيضاً تصحيح السبب المستبطن.

7-2-4 التشعيع اللمفاني الكامل:

يُنتج التشعيع اللمفاني الكامل (TBI) كبتاً طويل الأمد لوظيفة اللمفاويات التائية المساعدة. تم تحريض هدأة المرض المناعي الذاتي في نماذج حيوانية مختلفة. استعمل التشعيع اللمفاني الكامل أيضاً في الإنسان وأنتج تلطيفاً جزئياً (حوالي 25٪) في المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي المعند أو التهاب الكلية الذئبي الوخيم.تحد التأثيرات الجانبية الخطيرة مثل قلة العدلات،قلة الصفيحات، التهاب التامور والتهاب الجنبة من الاستعمال الكامن للتشعيع اللمفاني الكامل للحالات الوخيمة فقط.

7-2-5 الضوء فوق البنفسجي:

إن القيمة المعروفة للسورالين (Psoralen) والأشعة فوق البنفسجية A (Ultraviolet A) في معالجة الصدفية قادت الباحثين إلى تقييم استعمال السورالينات في الأمراض المناعية الذاتية.

المعالجة الكيميائية الضوئية خارج الجسم (الفصادة الضوئية)
(Extracorporeal photopheresis) (photochemotherapy)

شكل جديد من العلاج المناعي حيث يتم تعريض لمفاويات الدم المحيطي المعالجة بالمركب المحسس ضوئياً -8 ميثوكسي سورالين (8-methoxypsoralen) إلى التشعيع بفوق البنفسجية A ويعاد تسريبها إلى المريض. حالما يتم تفعيل السورالين ضوئياً بشكل تساهمي إلى الجزيئات الهدفية وتتداخل مع وظيفتها. في الاضطرابات المناعية الذاتية فإن التجمع المتسع من الخلايا التائية المحرضة للداء يجب أن يتأثر أكثر من التجمعات المكونة من نسائل صغيرة من الخلايا التائية السوية. أظهرت الدراسات في النماذج الحيوانية التجريبية أن هذا الأسلوب يؤدي إلى كبت شديد لنسائل الخلية التائية المرضة. تكون الفصادة الضوئية في الإنسان ذات فائدة ملطفة في المرضى المصابين بأشكال متقدمة من لمفومة الخلية التائية الجلدية وتحسن البقيا. كما وردت تقارير عن فائدة الفصادة الضوئية في معالجة المرضى المصابين بالفُقّاع الشائع والتصلب المجموعي.

3-7 التأييد المناعي:

النمط الأكثر توطداً من التأييد المناعي هو التمنيع وقد نوقش ذلك في (القسم 7-7). جربت الطرق الأخرى لتداول الاستجابة المناعية بشكل متزايد في السنوات الأخيرة، مع نجاح مختلف. هناك ثلاث مجموعات أخرى من العوامل المؤيدة:

1- هرمونات التوتة.

2- السيتوكينات.

3- الأدوية.

الشكل الأكثر نوعية لاسترداد الوظيفة المناعية هو تعويض الإنزيم المفقود أو الجين الذي يرمزه ـ المعالجة الجينية.

(الجدول 7-4): الأضداد كعوامل كابتة للمناعة

الأضداد	الأهداف	الاستعمال الإكلينيكي	التعليقات	التأثيرات الضائرة
مضادة CD3	كل الخلايا التائية الناضجة	علاج رفض الطعم الكلوي والقلبي	تحرض تحرر السيتوكينات مؤدية للحمى، النوافض، الحالة السحائية، وهبوط الضغط	ازدياد حدوث الخباثة بين المتلقين
مضادة CD4	الخلايا التائية المساعدة بشكل رئيسي	التجارب الإكلينيكية في التهاب المفاصل الروماتويدي	مضاد CD4 الفأري الأصلي مستمنع في الإنسان، التحويلات الخيمرية غير المسببة للنفاد والمؤنسنة قيد التجارب	قلة لمفاويات CD4 جائلة ملحوظة تستمر أشهراً مع بعض المستحضرات
CTLA4-Ig مستضد اللمفاويات التائية السامة للخلايا 4- الجلوبولين المناعي	الخلايا التائية	نتائج مشجعة في الذئبة الفأرية	بروتينات الاندماج المكونة من جزء خارج خلوي من مستضد اللمفاويات التائية السامة للخلايا 4 وجزء Fc من الجلوبولين المناعي G الفأري	مجهول
مضادة CD25	الخلايا التائية والبائية المفعلة	تجارب ذات شواهد مفتوحة وبالغفل في التهاب المفاصل الروماتويدي. فائدة متوسطة فقط	الأضداد الموجهة إلى مستقبلة الإنترلوكين 2	مجهول
مضادة CD40 L	الخلايا التائية المفعلة	نتائج مشجعة في الذئبة الفأرية	الحذر مطلوب في البشر على ضوء العوز المناعي المرتبط مع نقص CD40L	
مضادة CD52 (CAMPATH-H)	اللمفاويات والوحيدات	نفاد الخلية التائية من طعم نقي العظم للوقاية من داء الطعم حيال الثوي. التهاب المفاصل الروماتويدي	في التهاب المفاصل الروماتويدي، قلة لمفاويات CD4 مطولة ملحوظة	
الجلوبولين المضاد للمفاويات	اللمفاويات التائية والبائية	علاج رفض الطعم	مضاد مصل عديد النسائل محضر بتمنيع الأرانب/ الخيول بالخلايا اللمفانية البشرية	داء المصل
مضاد عامل نخر الورم	عامل نخر الورم	التهاب المفاصل الروماتويدي، داء كرون المقاوم للكبت المناعي التقليدي	الأضداد الخيمرية. الفائدة مثبتة في تجارب ذات شواهد ذات غفل عمياء مزدوجة. ؟ جرعة مثالية ؟ تواتر العلاج	

7-3-1 الهرمونات:

يتم إنتاج هرمونات التوتة من قبل ظهارة التوتة وترتبط بخلايا لمفانية عبر مستقبلات نوعية. عزل العديد منها وتم تنقيتها بما في ذلك الثيموبيوتين (Thymopoietin (TP5)) والثيموسين (Thymosin) وهي تحرض واصمات الخلية التائية ولكن استعمالها في المرضى المصابين بالعوز المناعي الخلوي كان مخيباً للآمال لأن العلاقة بين المناسب (Indices) المختبرية والتحسن الإكلينيكي كان ضعيفاً. وبشكل تالٍ فقد تم الاستغناء عن استعمال هرمونات التوتة في المرضى المصابين بالعوز المناعي بإجراء زرع نقي العظم.

(الجدول 7-5): تأثيرات فصادة البلازما في أمراض مختلفة

الجملة	أمثلة على الأمراض	الفائدة/ الاستطبابات
* الكلوية	متلازمة جودباستور التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع الذئبة الحمامية المجموعية	نعم ـ بفرض إعطاء الكبت المناعي في نفس الوقت
* المرض العصبي	الوهن العضلي الوبيل متلازمة جيّان ـ باريه	نعم ـ في الداء الوخيم فقط نعم ـ فعال مثل الجلوبولين المناعي الوريدي
* المرض الدموي	التمنيع الإسوي في الحمل فرفرية قلة الصفيحات الخثارية	نعم لا ـ فقط إذا أعطيت المعالجة التعويضية للبلازما
* الاضطرابات اللمفية التكاثرية	وجود الجلوبولينات الكبروية في الدم لڤالدنستروم الورم النقيي داء الراصات الباردة وجود الجلوبولينات البردية في الدم	نعم ـ لفرط اللزوجة

2-3-7 المعالجة بالسيتوكينات:

الإنترفيرونات بروتينات سكرية مضادة للڤيروسات تنتج استجابة لعدوى ڤيروسية وهي تملك تأثيرات محورة للمناعة ومضادة للورم ذات مجال واسع (الجدول 7-6). هناك ثلاث عائلات من الإنترفيرون البشري: ألفا، بيتا وجاما. ترتبط الإنترفيرونات إلى مستقبلات سطح الخلية وتحرض تغيرات ثانوية داخل خلوية تثبط التضاعف الڤيروسي. وكمجموعة، فإن الإنترفيرونات قد جذبت الكثير من الاهتمام كعوامل معالجة مناعية. يتوفر الآن الإنترفيرون ألفا، بيتا وجاما المهندس جينياً المأشوب لكن الإنترفيرون ألفا هو المدروس بالشكل الأفضل. تختلف معدلات الاستجابة للإنترفيرون ألفا في الخباثات المختلفة. ففي الابيضاض المشعر الخلايا، لمفومة الخلية التائية الجلدية وسرطان الخلية الكلوية النقيلية، يملك الإنترفيرون ألفا دوراً هاماً في تدبير الخباثات ضعيفة الاستجابة الأخرى.

(الجدول 7-6): خواص الإنترفيرونات المضادة للأورام والمحورة للمناعة

التأثيرات المضادة للأورام	التأثيرات المحورة للمناعة
1- تأثير مباشر مضاد للتكاثر على خلايا ورمية معينة 2- ازدياد استضداد الخلية الورمية: * التعبير المعزز لمستضد التوافق النسيجي الرئيسي * التعبير المعزز لمستقبلات عامل نخر الورم * تنبيه فعالية الخلية الفاتكة الطبيعية	1- تفعيل البلاعم 2- تحريض مستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي 3- تنبيه فعالية الخلية الفاتكة الطبيعية 4- تفعيل الخلايا التائية السامة للخلايا

(الجدول 7-7): الفعالية المضادة للڤيروسات للإنترفيرون ألفا

* **التطبيق الموضعي:**
ـ الثآليل التناسلية
ـ التهاب القرنية والملتحمة الهربسي
ـ الورام الحليمي الحنجري
* **الإعطاء المجموعي:**
ـ عداوى التهاب الكبد B و C
ـ عداوى الڤيروس المضخم للخلايا والهربس النطاقي في الأثوياء منقوصي المناعة
ـ تأثير محدود على ڤيروس العوز المناعي البشري
ـ ساركومة كابوزي في متلازمة العوز المناعي المكتسب

الإنترفيرون ألفا هو المعالجة المختارة لالتهاب الكبد B و C (الجدول 7-7). ولدى إعطاءه بشكل مجموعي، ينتج الإنترفيرون ألفا إزالة معتبرة لالتهاب الكبد B في الحاملين المزمنين المنعدين خلال المراهقة أو البلوغ. ولكن ليس له أي تأثير على أولئك المنعدين عند الولادة (انظر الفصل الرابع عشر). وهو يحرض أيضاً التحسن الهيستولوجي والكيميائي الحيوي الملحوظ في بعض المرضى المصابين بالتهاب الكبد C المزمن (انظر الفصل الرابع عشر). رغم أن للإنترفيرون ألفا تأثيرات سمية، فهي محتملة عادة. ينتج أعراضاً مشابهة للنزلة الوافدة، حمى، دعثاً، قهماً وتشوشاً ذهنياً بشكل أكثر شيوعاً. المشاكل الأكثر خطورة هي كبت نقي العظم القابل للعكس، البيلة البروتينية، خلل وظيفة الكبد والسمية القلبية. سجلت أيضاً سورات من الداء المناعي الذاتي بما في ذلك التهاب الدرقية. يصنع بعض المرضى أضداداً بعيار منخفض للإنترفيرون ألفا بينما يكونون قيد المعالجة، ولكن لا تتطور لديهم مشاكل إكلينيكية كنتيجة لذلك.

ظهر حديثاً في تجارب عشوائية أن الإنترفيرون بيتا (الإنترفيرون بيتا، الإنترفيرون بيتا-2) ينقص تواتر الهجمات في المرضى المصابين بالتصلب العديد

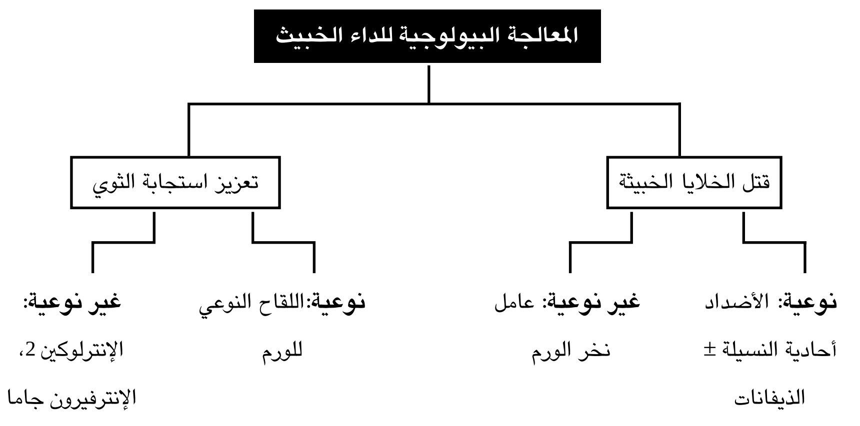
الناكس المتردد (انظر الفصل السابع عشر).أظهر الإنترفيرون بيتا -al تباطؤ تطور العجز، ولكن من غير الواضح فيما إذا كان سوف يثبت أن ذلك التأثير ثابت. برغم هذه النتائج فإن الدور العلاجي الدقيق للإنترفيرون بيتا في التصلب العديد لا يزال مثار جدل. الآلية الدقيقة لفعل الإنترفيرون بيتا في التصلب العديد غير واضحة أيضاً ولكنها قد تعزى لتثبيط تعبير مستضدات DR من مستضد البيض البشرية على الخلايا الدبقية.

الإنترفيرون جاما مفعِّل قوي للبلاعم ويكون تأثيره أشد في الحالات التي تحدث فيها وظيفة البلاعم المعيبة، على سبيل المثال الجذام الجذامي، داء الليشمانيات والداء الورمي الحبيبي المزمن. يزيد الإنترفيرون جاما في الداء الورمي الحبيبي المزمن (الفصل الثالث) فعالية البلعميات القاتلة للجراثيم ولكن يظهر ازدياد إنتاج فوق الأكسيد (Superoxide) في بعض المرضى فقط، مما يشير إلى أن الإنترفيرون جاما يعمل بآليات متعددة. يستعمل الإنترفيرون جاما في الوقت الحاضر وبعد نتائج دراسة دولية مزدوجة التعمية في مرضى منتقين مصابين بالداء الورمي الحبيبي المزمن الذين يكون الكوتيموكسازول الاتقائي لديهم غير كافٍ للوقاية من العدوى.

يتم إنتاج الإنترلوكين 2 من قبل الخلايا التائية +CD4 المنبهة (انظر الفصل الأول). يحرض الإنترلوكين 2 الذي يعمل على مستقبلات الإنترلوكين 2 حديثة التخليق (مستضد جزيء التفريق العنقودي CD25) التوسع النسيلي للخلايا التائية والبائية إيجابية الإنترلوكين 2، وينبه فعالية الخلايا الفاتكة الطبيعية. يستعمل الإنترلوكين 2 في متلازمات العوز المناعي حيث يكون إنتاج الإنترلوكين2 معيباً، مثل عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري HIV، وفي الأمراض الخبيثة أو العداوى حيث يتم تضخيم الاستجابات المناعية الضعيفة بواسطة الإنترلوكين 2 (الشكل 7-4). في المرضى المصابين بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري الذين يكون تعداد القيمة القاعدية لـ CD4 أكثر من 200 خلية/ مم3، أظهرت التسريبات المتقطعة للإنترلوكين 2 في التجارب ذات الشواهد أنه ينتج زيادات حقيقية ومستمرة في تعداد CD4. لا زالت التجارب ذات الشواهد حول الإنترلوكين 2 قيد الإجراء لاستكمال المعالجة المضادة للڤيروسات القهقرية في المرضى المنعدين بڤيروس العوز المناعي البشري. يستعمل حالياً الإنترلوكين 2 المأشوب

(Recombinant) المهندس جينياً في معالجة سرطانة الخلية الكلوية النقيلية والورم الميلانيني الخبيث.

المعالجة مقيدة بسبب سمية الإنترلوكين 2، التأثيرات الجانبية الشائعة هي الدعث المشابه للنزلة الوافدة، كبت نقي العظم البسيط و شذوذ وظيفة الكبد. التأثير الجانبي الأكثر خطورة هو متلازمة التسرب الوعائي. يحرض تسريب الإنترلوكين 2 التحرر الغزير للإنترلوكين 1، الإنترفيرون جاما وعامل نخر الورم ـ وكلها وسائط للنفوذية الوعائية، مع نقص ضغط ملحوظ تال، احتباس سوائل، وذمة رئوية وأعراض عصبية نفسية.



(الشكل 7-4): المعالجة البيولوجية للداء الخبيث

(الجدول 7-8): التطبيقات الإكلينيكية المحتملة للعوامل المنبهة لمستعمرات مكونات الدم المأشوبة

الاستعمال	المثال
1- إنقاص مدة/ درجة الكبت النقيي التالي للمعالجة الكيميائية	سرطان الرئة صغير الخلية سرطانة المثانة ـ سرطانة الثدي الورم الميلانيني النقيلي
2- تعزيز الاستنشاء الدموي بعد زرع نقي العظم	اللمفومة اللا هودجكينية ـ داء هودجكن
3- تسهيل قطاف خلايا نقي العظم الجذعية	قبل زرع نقي العظم ذاتي المنشأ
4- علاج الابيضاض بالأدوية أو الذيفانات السامة للخلايا	الابيضاض النقيي الحاد
5- علاج حالات قلة العدلات الأخرى الحروق	فقر الدم اللاتنسجي قلة العدلات الدورية/الخلقية متلازمات خلل تنسج النقي
6- تحسين دفاع الثوي ضد العداوى المحتملة	متلازمة العوز المناعي المكتسب الحروق

العامل المنبه لمستعمرات المحببات (G-CSF) والعامل المنبه لمستعمرات المحببات/ البلاعم (GMCSF) هي سيتوكينات مخلقة جاهزة بطريقة الدنا المأشوب. وهي لا تملك تأثيراً منبهاً قوياً فحسب على إنتاج المحببات (G-CSF) والوحيدات/ البلاعم (GM-CSF) ولكنها تعزز أيضاً وظيفة المحببات والوحيدات الناضجة. يملك الإنترلوكين 3- وهو عامل منبه لمستعمرات عديدة السلالات ـ تأثيرات نوعية مماثلة ولكنه كان قد درس بشكل أقل إتقاناً. وعندما يسرب في المريض، فإن العوامل المنبهة لمستعمرات البلاعم تقصر فترة قلة العدلات الوخيمة

الناجمة عن العلاج الإشعاعي أو الأدوية السامة للخلايا، حيث تكون العداوى السبب الرئيسي للمراضة والوفيات. إن التأثير الواقي للنقي لهذه العوامل قد مكن أخصائيي الأورام من تعزيز جرعات الأدوية السامة للخلايا المستعملة، مع تحسن تالٍ في فرصة الشفاء، بدون زيادة مراضة المعالجة بشكل واضح.

لعوامل النمو استعمالات أخرى (الجدول 7-8). يمكن للخباثات المكونة للدم وبعض الأورام الصلبة، مثل الخلايا التي نشأت منها، أن تعبر مستقبلات عامل النمو. قد تتسبب المعالجة بعوامل النمو في النمو المتسارع وبالتالي ازدياد الحساسية للأدوية السامة للخلية المعتمدة على الدورة الخلوية. يمكن أن تستعمل هذه المستقبلات أيضاً كأهداف للمناهضات أو الذيفانات النوعية للمستقبلات. والاهتمام الرئيسي بأن عوامل النمو هذه قد تعزز نمو الخلايا الخبيثة وهكذا تحرض الاضطرابات النسيلية مثل: الابيضاض النقيي. الألم العظمي من التأثيرات الجانبية الشائعة، وكذلك متلازمة التسرب الوعائي المشابهة لتلك المشاهدة بالمعالجة بالإنترلوكين 2.

7-3-3 العلاج الجيني:

منذ عام 1990، حيث تم إيضاح إمكانية نقل الجينات بنجاح إلى البشر، فإن المعالجة الجينية قد حققت كثيراً من التقدم ولكن لا زال يلزم أن تتوطد كخطة علاجية.

تنطبق المعايير من أجل العلاج الناجح على داء عوز مناعي أولي هو عوز نازعة الأمين الأدينوزينية وهو ضرب من العوز المناعي المشترك الوخيم (SCID) (الإطار7-3). وعوز نازعة الأمين الأدينوزينية هو المرض البشري الأول الذي تمت محاولة المعالجة الجينية الجسدية فيه. تم تمييز جين نازعة الأمين الأدينوزينية على الكروموسوم 20 وتم تنسيل الدنا c. لنقل جينة نازعة الأمين الأدينوزينية إلى خلايا المريض تم تحضير ناقل جرثوم قهقري معدل دُعي SAX (الشكل 7-5). اكتنفت المعالجة الفصادة المتكررة لجمع خلايا الدم التائية، زرع هذه الخلايا مع مضاد CD3 والإنترلوكين 2 لتحريض توسع الخلية التائية، النقل الجيني بواسطة SAX وإعادة تسريب الخلايا إلى المريض (الشكل 7-5). أظهر المرضى المعالجين

تحسناً مناعياً عابراً مع ازدياد فعالية نازعة الأمين الأدينوزينية في الخلايا التائية وكذلك تحسناً إكلينيكياً قصير الأمد. وبالتالي، تمت إصابة الخلايا الجذعية بعدوى عبورية ثم أعيد تسريبها إلى المريض، لتوفير مصدر قابل للتجدد للخلايا السوية.

إن كامن (Potential) المعالجة الجينية الجسدية ضخم لكن هذا الشكل من المعالجة يجب أن يظهر مقبولاً من الناحية الأخلاقية.ليس هناك مكان في الوقت الحاضر للتعديل الجيني للخلايا التناسلية أو الخلايا الجنسية التي تولدها.

يواجه المتلقين اختطار الالتهاب المحرض بناقل الڤيروس (كما يشاهد في نواقل الڤيروسات الغدانية)، العداوى الڤيروسية الكاسحة بواسطة ناقل الڤيروس (لم تشاهد بعد) ومع نواقل الڤيروسات القهقرية احتمال حدوث التطفير الإقحامي (Insertional mutagenesis)، أي تحريض الطفرات الجديدة في جينوم خلية الثوي من قبل الڤيروس القهقري.

بالإضافة لتصحيح اضطرابات الجينة المفردة، فإن العلاج الجيني مفيد بشكل محتمل في نقل البروتينات المضادة للالتهاب العلاجية إلى مواضع نوعية، وهي خطة قد تكون مفيدة في الاضطرابات الالتهابية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والتليف الكيسي. هذه الخطة قيد التجارب الإكلينيكية في التهاب المفاصل الروماتويدي، حيث يتم إصابة الخلايا الزليلية (Synovial cells) المأخوذة أثناء رأب المفصل بالعدوى العبورية في الزجاج بواسطة ناقل ڤيروس قهقري يحوي مناهضة مستقبلة جين الإنترلوكين 1 ويعاد حقنها في المفصل الملتهب.

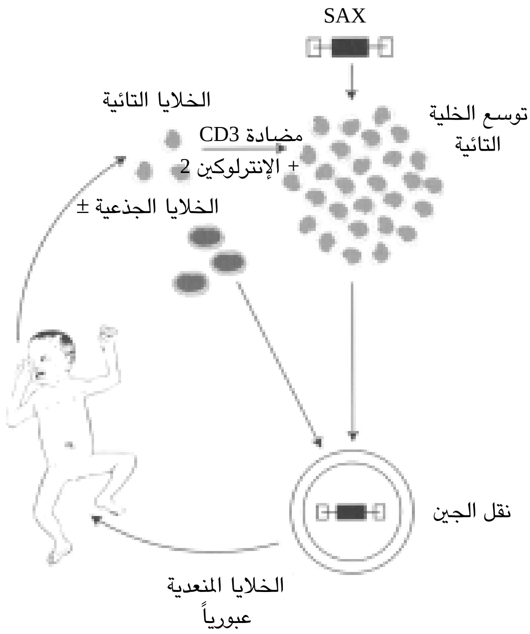
(الإطار 7-3): مستلزمات المعالجة الجينية الناجحة

* وجود شذوذ جيني مفرد مسؤول عن العيب.

* عزل الجين الشاذ، تنسيله ووضعه في ناقل ڤيروسي مناسب (ڤيروسات قهقرية، ڤيروسات غدانية، مركبات بلازميدية ـ جسيمات شحمية).

* تتكاثر الخلايا ذات الجين المغروس بشكل سوي عندما يعاد إدخالها إلى الثوي للحلول محل تجمع الخلايا المعيبة.

* المنتج الجيني قابل للكشف للسماح بتقييم النتيجة.



(الشكل 7-5): المعالجة الجينية لعوز نازعة الأمين الأدينوزينية

تعويض الجلوبولينات المناعية أساسي في المرضى المصابين بعوز الأضداد الأولي (القسم 3-2-8) وذات قيمة مثبتة في أشكال متنوعة من قلة جاما جلوبولين الدم الثانوية، وخاصة الرضع المصابين بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري والمرضى المصابين بالخباثة اللمفية التكاثرية. إن الملاحظة المكتشفة صدفة بأن الجلوبولينات المناعية الوريدية قد رفعت تعداد الصفيحات في طفلين مصابين بقلة جاما جلوبولين الدم في سياق قلة الصفيحات مجهولة السبب أوحت بأسلوب جديد في معالجة الأمراض المناعية الذاتية (الجدول 7-8). يجب توطيد التأثير المفيد للجلوبولينات المناعية الوريدية بالتجارب ذات الشواهد ضد الغفل أو المعالجة التقليدية وقد أوضحت في اضطرابات قليلة نسبياً (الجدول 7-9).

4-7 التحوير المناعي بواسطة الجلوبولينات المناعية الوريدية:

(الحالة 7-4) داء كاواساكي المعالج بالجلوبولينات المناعية الوريدية:

أدخل صبي يبلغ من العمر سنتين إلى المستشفى بتاريخ مدته سبعة أيام من الحمى المرتفعة، ضخامة العقد اللمفية، التهاب الملتحمة وطفح تقشري حمامي أصاب الجذع والأطراف. بناء على الصورة الإكلينيكية الوصفية تم وضع تشخيص إكلينيكي لداء كاواساكي (المعروف أيضاً بمتلازمة العقدة اللمفية المخاطية الجلدية الحادة)، وهو اضطراب التهابي وعائي حاد يصيب الرضع و يؤثر على الأوعية الدموية الصغيرة والمتوسطة الحجم. تم استبعاد الأسباب المعدية الأخرى ذات القدوم الإكلينيكي المماثل على أساس زروع الدم والبول السلبية. كانت نتائج الاستقصاءات البدئية كالتالي:

- الهيموجلوبين 110جرام (المدى السوي 12.0-15.0)
- تعداد الكريات البيضاء 14 x $(10)^9$ لتر (المدى السوي 4-11)
- الصفيحات 550 x $(10)^9$ لتر (المدى السوي 250-400)

البروتين التفاعلي C 80 مليجرام/ لتر (المدى السوي < 10)

وبما أن عدم أو تأخير المعالجة لداء كاواساكي يرتبط مع تطور الأنورزمات الشريانية التاجية، فقد أعطي علاجاً إسعافياً بجرعة مرتفعة من الجلوبولين المناعي الوريدي (الجرعة الكلية 2 جرام/كيلوجرام) مشتركاً مع جرعة مضادة للالتهاب من الأسبرين. وأدى ذلك إلى البرء السريع للحمى وإسواء البروتين التفاعلي C (خلال 48 ساعة). ورغم أن الجلوبولينات المناعية الوريدية فعالة بدون شك في داء كاواساكي فإن آلية الفعل غير واضحة. وللحصول على الفائدة العظمى يجب تطبيق العلاج خلال عشرة أيام من بدء الحرارة.

هناك مزاعم بوجود فائدة بشكل أكثر تواتراً من تجارب مفتوحة أو تقارير سردية (Anecdotal). تعطى الجلوبولينات المناعية الوريدية عادة بجرعة يومية مقدارها 1 جرام/ كيلوجرام من وزن الجسم لمدة يومين، وتعاد كل 4-8 أسابيع عند الضرورة.

في قلة الصفيحات مجهولة السبب الحادة، يحدث ارتفاع تعداد الصفيحات

خلال ساعات من التسريب ولكنه عابر فقط غالباً، وفي أمراض أخرى يكون تأثير الجلوبولينات المناعيــة الوريدية طويل البـقـاء. تشـيـر هذه الأنماط المخـتلفــة من الاسـتجابة إلى آليات عاملة مختلفة (الجدول 7-10). بالإضـافة إلى الجلوبولين المناعي G الموحـودي (Monomeric)، تحـتـوي الجلوبولينات المناعيــة الوريدية مكونات فعالة مناعياً أخرى عديدة وتتضمن أضداد السيتوكينات، الأضداد المضادة للنمط الذاتي، CD4 الذواب، CD8 الذواب وجزيئات مستضد البيض البشرية التي قد تسهم في تأثيراتها المحورة للمناعة بالجرعات المرتفعة.

(الجدول 7-9): الجلوبولينات المناعية الوريدية كعامل علاجي محور للمناعة

* **الفعالية مثبتة في تجارب عشوائية ذات شواهد (RCT):**
  - قلة الصفيحات المناعية
  - متلازمة جيان ـ باريه
  - الاعتلال العصبي العديد المزيل للميالين الالتهابي المزمن
  - داء كاواساكي
  - التهاب العضل والجلد
  - متلازمة واهنة العضل لامبرت ـ إيتون
* **غير فعال في تجارب عشوائية ذات شواهد (RCT):**
  - التعب التالي للڤيروس (متلازمة التعب المزمن)
  - التهاب المفاصل الروماتويدي
  - التهاب المفاصل الروماتويدي اليفعي
* **نتائج مشجعة في تجارب مفتوحة/ أعداد صغيرة من المرضى:**
  - التهاب الأوعية المجموعي (تجارب عشوائية ذات شواهد (RCT) قيد التطوير)
  - الربو المعتمد على الستيرويد (تجارب عشوائية ذات شواهد (RCT) قيد التطوير)
  - الاعتلال الخثري المحرض بالأضداد المضادة للعامل الثامن
  - الوهن العضلي الوبيل
  - الاعتلال العصبي الحركي متعدد البؤر
  - الصرع المعند

(الجدول 7-10): الآليات المحتملة* لفعل الجلوبولينات المناعية الوريدية في الأمراض المناعية الذاتية

1- إحصار مستقبلات الشدفة المتبلورة Fcعلى الخلايا البلعمية بواسطة شدف Fc من الجلوبولينات المناعية الوريدية
2- تنظيم الشبكة النمطية الذاتية واستعدال الأضداد الذاتية المتواجدة
3- التثبيط الارتجاعي لتخليق الأضداد الذاتية بواسطة الخلايا البائية
4- نقص إتناج السيتوكينات من قبل البلاعم
5- تحوير فعالية الخلايا التائية الوظيفية
6- تغيير فعالية المتممة والتصفية المتوسطة بالمتممة

* *هذه الآليات ليست استثنائية بشكل مشترك: فقد تعمل عدة آليات أو كلها مجتمعة*

5-7 استعمالات أخرى للأضداد أحادية النسيلة:

للأضداد أحادية النسيلة كموناً كبيراً في التشخيص والمعالجة (الإطار 7-4).

(الإطار 7-4): الاستعمالات الإكلينيكية للأضداد أحادية النسيلة

* الفعل المباشر للأضداد أحادية النسيلة على الخلايا الورمية في الأحياء.

* التوضع المناعي التشخيصي للأورام.

* إزالة ــ تنظيف ــ الخلايا الخبيثة من نقي العظم في زرع النقي ذاتي المنشأ.

الأضداد أحادية النسيلة واعدة كعوامل مضادة للورم. يمكن التوصل إلى التهديف والقتل النوعي بربط الأضداد أحادية النسيلة إلى دواء سام للخلية مثل ميثوتريكسات (Methotrexate) أو ڤينكريستين (Vincristine)، ذيفان (مثل: الريسين Ricin) أو نظير مشع (مثل: اليود 131 أو الياتريوم 90 Yattrium 90)،

لكن أي تفاعل متصالب للأضداد مع النسج السوية سوف تثبت سميته. إن إيضاح السمية الخلوية للأضداد أحادية النسيلة في المختبر لم تتوازى دائماً مع الفعالية في الأحياء.

استعملت الأضداد الموسومة اشعاعياً لتحديد التوضع المناعي لترسبات الورم، تحديد مرحلة الداء الخبيث و تحديد توزع ترسبات الداء النشواني في الجسم كافة (الفصل التاسع). تُقرن الأضداد أحادية النسيلة إلى نظير مشع مصدر لأشعة جاما (مثل الإنديوم 111 Indium[111] أو التكنيشيوم 99 Technetium [99])، ويحقن وريدياً ثم يتم تفريس الجسم بواسطة آلة تصوير جاما لكشف الوسم في المقرات المفترضة لحمل الورم. يتسبب الحقن الوريدي في قبط وافر في الجملة الشبكية البطانية. إن توقيت التفريس، استعمال شدف Fab من الأضداد و طرق التصوير المقطعي المحوسب تساعد في إنقاص التداخل الأساسي وتحسين النوعية. إن الاهتمام باستعمال الأضداد أحادية النسيلة الفأرية يطبق في التشخيص كما في المعالجة (القسم 7-2-2).

يحتاج تطعيم نقي العظم ذاتي المنشأ إزالة نقي العظم من المريض قبل المعالجة المميتة الفائقة. يتم تجنب داء الطعم حيال الثوي، ولكن إذا كانت خلايا الورم منتقلة حينها إلى نقي العظم، فإنها تعاد إلى المريض بشكل عيوش. طورت طرق مختلفة لتنظيف نقي العظم من الخلايا الورمية. يمكن للأضداد أحادية النسيلة أن تقتل الخلايا المستهدفة بالإضافة التالية للمتممة، و على كل حال فإن الخلايا الورمية ذات كثافة المستضد المنخفضة قد تنجو من الحل الخلوي، وبعض الخلايا مقاومة نسبياً للحل المتوسط بالمتممة. وهناك أسلوب بديل وهو ربط الأضداد إلى الذيفانات مثل ريسين (Ricin) أو آبرين (Abrin). يمكن التحايل على الخلايا بشكل فيزيائي وذلك باستعمال الأضداد أحادية النسيلة المرتبطة إلى خرزات ممغنطة، وتزال بواسطة مغناطيس كوبالت.

6-7 العوامل النفسية:

إن الاعتقاد بأن الاستجابات المناعية يمكن أن تتأثر بالعوامل النفسية ليس بجديد. فإن الكرب يؤثر على المناعة بدون شك، وربما عبر إنتاج

الكورتيكوستيرويدات أو تخليق هرمونات وببتيدات أخرى مثل البيتا ـ إندورفين (β-endorphin) من قبل الجملة العصبية المركزية. تم تثبيط استجابات اللمفاويات لتنبيه محدثات التفتل في المختبر بعد الفواجع، وكذلك لوحظ اختلال الاستجابات، قلة العدلات، نقص فعالية الخلايا الفاتكة الطبيعية ونقص إنتاج الإنترفيرون جاما في طلاب الطب خلال الامتحانات! وبينما يكون الرابط بين العوامل النفسية والجملة المناعية غير واضحة فإنه من قلة الحكمة تجاهل العلاقة وكموناتها المؤثرة على المعالجة.

7-7 التمنيع ضد العدوى:

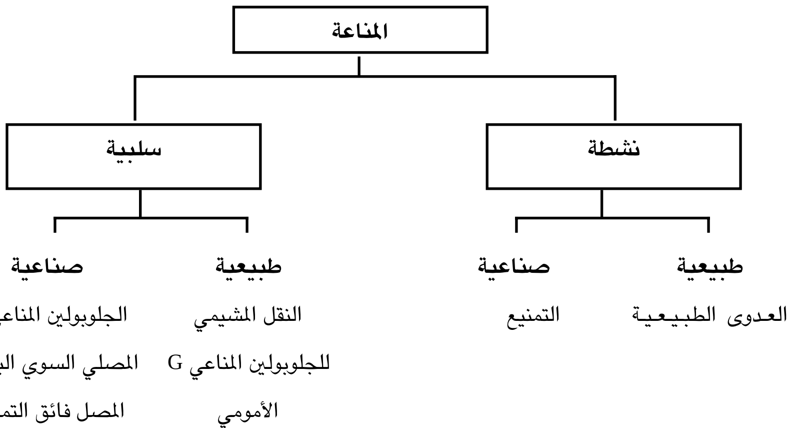
تعتمد الوقاية من الأمراض العدوائية على السيطرة (أو التخلص) من مصدر العدوى، كسر سلسلة الانتقال وزيادة مقاومة الأفراد. العوامل الرئيسية في التخلص الافتراضي من أمراض عدوائية معينة في الدول المتقدمة كانت في توفير الماء النظيف وزيادة المقاومة للعدوى الناتجة عن التغذية الأفضل وتحسين الصحة الشخصية. على كل وفي السنوات الأخيرة، فإن التمنيع أصبح أحد أكثر الإجراءات فعالية في التحكم بالأمراض العدوائية. مع بروز العداوى الجائحة الجديدة مثل التهاب الكبد C ومتلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز)، فالحاجة ماسة لأساليب جديدة لاستحداث لقاحات مأمونة، رخيصة وفعالة.

1-7-7 الأسس النظرية للتمنيع:

هناك طريقتان للحصول على المناعة: التمنيع الفعال أو المنفعل. وهذه قد تكون مكتسبة بشكل طبيعي أو محرضة صناعياً (الشكل 7-6).

تكتسب المناعة الفعالة عندما يحرض التعرض إلى منبه مستمنع استجابة مناعية من قبل الثوي. يتبع النمط الأفضل من التمنيع الفعال العدوى الطبيعية، والتي قد تكون إكلينيكية أو دون إكلينيكية: ففي العديد من الأمراض يمنح ذلك وقاية مدى الحياة بدون كلفة أو بكلفة قليلة للفرد أو المجتمع. يكتنف التمنيع الفعال الاصطناعي الإعطاء المتعمد لمستمنع ما بشكل لقاح. قد تكون اللقاحات كائنات حية

على قيد الحياة، جراثيم مقتولة أو ذيفاناتها المعدلة. يجب أن يحاكي اللقاح المثالي المنبه المناعي المرتبط بالعدوى الطبيعية، أن لا يملك تأثيرات جانبية، أن يكون متوفراً، رخيصاً، ثابتاً وسهل الإعطاء، وأن ينتج مناعة طويلة الأمد. وهذه الخاصية الأخيرة معتمدة على الإيفاء بمستلزمات مناعية (انظر الإطار 7-5). لا يوجد لقاح مثالي، فلكل مشاكله الخاصة التي تعزى في تلك التي تحتوي لقاحات حية إلى السلامة بشكل عام، بينما تلك التي تحتوي لقاحات مقتولة تعزى بشكل رئيسي إلى فعاليتها (الجدول 7-11).



(الشكل 7-6): تصنيف المناعة

يتم انتقاء اللقاحات الحية بحيث تعدي وتتضاعف وتمنّع بطريقة تضاعف العدوى الطبيعية بدون إحداث داء جدير معتد. تتضمن الأمثلة لقاحات عصية كالميت ـ جيران (BCG) للتدرن (TB)، شلل الأطفال (سابين Sabin)، الحصبة، النكاف وڤيروس الحصبة الألمانية. يجب أن لا تحتوي اللقاحات الحية كائنات حية كاملة الفوعة. لذلك يتم إضعاف الكائنات الحية بحيث تنقص فوعتها بدون إزالة قدرتها على تنبيه استجابة مناعية. يمثل اللقاح النهائي توازناً (انظر الجدول 7-11) بين الإمراضية المنقوصة والتفعالية المناعية المستبقاة. وحتى اللقاحات المضعفة قد تحرض الداء في الثوي منقوص المناعة؛ وكمثال التهاب سنجابية النخاع (شلل الأطفال) الشللي بعد التلقيح بڤيروس شلل الأطفال الفموي في الأفراد المصابين

بنقص جاما جلوبولين الدم. تتألف اللقاحات المقتولة إما من معلقات الكائنات الحية المقتولة (مثال: التيفية، الكوليرا والشاهوق الكامل) أو من منتجات أو أجزاء من المكروبات (الشاهوق اللاخلوي). وهذه تتضمن ذوفانات (Toxoids)، محضرة من ذيفانات الخناق أو الكزاز، ووحدات فرعية من الڤيروسات (الڤيروسات المشطورة)، والتي تكون مستمنعة ولكنها غير عدوائية (مثل مستضد التهاب الكبد B السطحي).

بشكل عام، تكون اللقاحات المقتولة أقل نجاحاً من اللقاحات الحية، عندما يستخدم لقاح حي، يمنح عامل التضاعف منبهاً مستمنعاً لعدة أيام (انظر الإطار 5-7). إن إنتاج المنبه المكافئ بواسطة اللقاح المعطل يستلزم جرعة ضخمة من المستضد، مع اختطار إنتاج تفاعلات وخيمة. يتم التغلب على هذه المشكلة جزئياً بإشراك اللقاح بمساعد (Adjuvant) وهي مادة تعزز الاستجابة المناعية للمستضد (انظر الأسفل).

(الإطار 7-5): المتطلبات المناعية للقاح

1- تفعيل الخلايا المقدمة للمستضد لكي تبتدئ معالجة المستضد وإنتاج السيتوكينات.

2- تفعيل كلا الخلايا التائية والبائية لكي تمنح حصيلة وافرة من خلايا الذاكرة.

3- توليد الخلية التائية لحاتمات متعددة للتغلب على:

أ ـ الاختلاف المستضدي للممرضات.
ب ـ التغير الجيني في استجابة الثوي المناعية بسبب تعدد أشكال مركب التوافق النسيجي الرئيسي.

4- ثبات المستضد على الخلايا المتغصنة الجريبية في النسيج اللمفاني حيث يتم استجلاب خلايا الذاكرة البائية. تفي اللقاحات المضعفة الحية بهذه المعايير بشكل ممتاز.

(الجدول 7-11): المحاسن والمساوئ النسبية للقاحات

	اللقاحات الحية	اللقاحات المقتولة
المحاسن	1- جرعة مفردة، صغيرة 2- يعطى بواسطة طرق طبيعية 3- يستدعي المناعة الموضعية والمجموعية 4- يشبه العدوى الطبيعية	1- مأمون 2- ثابت،لذلك فإن كمون اللطخة الواحدة من اللقاح معروف (أي: السلامة والفعالية)
المساوئ	1- الڤيروس الملوث ؟ مكون للورم 2- الانعكاس للفوعة 3- التعطيل بالتغيرات المناخية 4- الداء في الثوي منقوص المناعة	1- الحاجة لجرعات متعددة والمعززات 2- يعطى حقناً – طريق غير طبيعي 3- الحاجة لتركيزات عالية من المستضد 4- فعالية مختلفة

2-7-7 المُسَاعِدَات (Adjuvants):

تبدي العديد من المحددات المستضدية المنقاة أو التخليقية استمناعاً ضعيفاً. تعزز المساعدات الاستجابة المناعية لمستضد آخر يعطى في نفس الوقت. وهكذا فإن إشراك الوحدات الفرعية المستضدية مع مركبات منبهة مناعياً مناسبة قد يوفر لقاحاً فعالاً وأميناً. المساعد الأكثر معرفة هو مساعد فرويند الكامل (Freund's complete adjuvant)، الذي استعمل لسنوات عديدة لتنبيه إنتاج الأضداد النوعية في الحيوانات. وهو يحتوي على متفطرات، وزيت ومنظف. ولسوء الحظ، فلا يمكن استعماله في الإنسان لأنه يحرض التفاعل الحبيبي في الطحال، الكبد والجلد. يتم حالياً تخليق مساعد يبدو أنه خالٍ من التأثيرات الجانبية السمية وهو المكون الفعال من أغشية المتفطرات وهو موراميل دي ببتيد (Muramyl dipeptide;MDP). إن مفعوله الرئيسي هو تنبيه البلاعم مع تعزيز وظائف الخلايا التائية والبائية.

في الإنسان، المساعدات الأوسع استعمالاً هي مركبات الألمنيوم فهي تشكل رسابة مع المستضدات البروتينية وتتسبب في تحرر بطيء للمستضد. يوجد الألمنيوم في اللقاحات مثل ذوفان الكزاز وذوفان الخناق. يمكن استعمال بوليمرات بيولوجية التدرك ككبسولات متأخرة التحرر، تذوب بعد أسابيع من الحقن لتحرير جرعة معززة من المستضد.

هناك مساعد جليكوزيدي ـ يدعى كويل أ Quil A ـ مستخلص من لحاء شجر بلوط أمازوني، يشكل مزيلات (Micelles) بسهولة ويمكن استعمالها لصنع مركب منبه مناعياً (ISCOM) يحتوي على ببتيدات ممنعة مع مساعد داخلي البناء. ولأنها تلتحم بشكل مباشر مع الأغشية الخلوية، يمكن استعمال المركبات المنبهة مناعياً (ISCOMs) لنقل الببتيدات بشكل مباشر إلى السبيل المعالج للصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي في العصارة الخلوية.

3-7-7 التمنيع الروتيني:

إن تمنيع الأطفال هو أحد أكثر الفعاليات ذات المردود المجزي من حيث الكلفة في الرعاية الصحية. يظهر (الجدول 7-12) الجدول الموصى به حالياً في المملكة المتحدة لكن التوصيات لأغلب البلدان المتطورة الأخرى مماثلة.

يعطى لقاح الحصبة الألمانية للإناث لتجنب التأثيرات الكارثية المحتملة للحصبة الألمانية على الجنين خلال الحمل الباكر. عندما تحدث الحصبة الألمانية الأمومية في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل فإن اختطار العدوى الخلقية حوالي 80٪. في الوقت الحاضر يعطى اللقاح لكل الأطفال ولكل البنات غير الممنعات اللواتي تتراوح أعمارهن بين 10-14سنة، إضافة إلى أي امرأة سلبية المصل ذات اختطار مهني لاكتساب الحصبة الألمانية (مثل: الممرضات). يجب تحذير النساء الممنعات بأن لا يصبحوا حوامل في الأسابيع 8-12 بعد إعطاء اللقاح لأن ڤيروس اللقاح يمكن أن يعدي الجنين أيضاً.

إن اختطار التدرن حالياً منخفض جداً في بعض مناطق المملكة المتحدة لذلك يتساءل المسؤولون عن الجدوى الصحية من إعطاء BCG ما لم يكن هناك استطباب خاص. يمكن إعادة اعتبار هذه السياسة على ضوء ازدياد التدرن في الأقطار التي يكون انتشار عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري فيها مرتفعاً.

قد ينتج كل لقاح تأثيرات جانبية غير مرغوب فيها في بعض الناس. يجب موازنة اختطار هذه التفاعلات ضد عواقب العدوى الطبيعية. والمثال التاريخي هو السعال الديكي. انخفض معدل التقبل لتمنيع السعال الديكي في المملكة المتحدة من

80٪ في عام 1974 إلى 31٪ في عام 1978 بعد الشهرة الضائرة واسعة الانتشار حول الاختطارات المحتملة لتفاعلات الجملة العصبية الوخيمة. السعال الديكي داء شديد العدوى و خطير.لوحظت أكثر من 110 آلاف من حالات السعال الديكي في المملكة المتحدة بين عامي 1977و 1979، وهو حدوث أعلى بعدة مرات مما كان عليه قبل تفشي الشهرة الضائرة. في هذا الوقت توفي 26 طفل وعانى عدد مماثل من تضرر دماغي. وبالمقابل فإن اختطار ضرر الجملة العصبية الخطير المعزو لبرنامج التمنيع الكامل ضد الشاهوق هو حوالي 1:100,000 طفل. توفي حوالي 750,000 طفل من الشاهوق في البلدان النامية وسوف يكون مأساوياً إذا كان مثل هذا العدد من الوفيات القابلة للوقاية سوف يستمر لأن الثقة في اللقاح قد ضعفت بشكل غير مبرر. إن فوائد التمنيع لطفل (وللمجتمع) ترجح بوضوح الاختطارات، بفرض عدم وجود مضادات استطباب للتمنيع (الجدول 7-13).

(الجدول 7-12): جدول التمنيع الموصى به حالياً للمملكة المتحدة

العمر	اللقاح والتوقيت
شهران	الخناق/الكزاز/الشاهوق + لقاح شلل الأطفال الفموي +لقاح المستدمية النزلية من النمط المقترن ـ ب (Hib) (الجرعة الأولى)
ثلاثة شهور	الخناق/الكزاز/الشاهوق + لقاح شلل الأطفال الفموي + لقاح المستدمية النزلية من النمط المقترن ـ ب (Hib) (الجرعة الثانية)
أربعة شهور	الخناق/الكزاز/الشاهوق + لقاح شلل الأطفال الفموي +لقاح المستدمية النزلية من النمط المقترن ـ ب (Hib) (الجرعة الثالثة)
12-18 شهراً	الحصبة/النكاف/الحصبة الألمانية (MMR)
4-5 سنوات (دخول المدرسة)	الخناق/الكزاز + شلل الأطفال الفموي
10-14 سنة (إذا كان التوبركولين سلبياً)	عصية كالميت – جيران (BCG)
10-14سنة (البنات فقط)	الحصبة الألمانية
15-18سنة (مغادرة المدرسة)	الكزاز + جرعة معززة من لقاح شلل الأطفال الفموي

(الجدول 7-13): مضادات الاستطباب العامة للتمنيع

*** مضادات استطباب مطلقة:**

ـ علة حموية مجموعية حادة

ـ أي تفاعل وخيم، موضعي أو متعمم أو عصبي لجرعة سابقة من اللقاح وخاصة الشاهوق

*** اعتبارات خاصة لازمة:**

ـ تاريخ مثبت من الضرر الدماغي في فترة الوليد، اختلاجات أو صرع مجهول السبب

ـ الأطفال الذين يملك والديهم أو أشقاؤهم تاريخاً من الصرع مجهول السبب

ـ الأطفال الذين لديهم داء عصبياً آخذاً بالتطور

ـ المرضى مكبوتي المناعة ـ الأولي أو الثانوي

ـ الحمل

ـ الأرج للبيض ـ لأن بعض اللقاحات تحضر في بيض الدجاج

(الحالة 7-5) إنتان الرئويات المميت بعد ثماني سنوات من استئصال الطحال:

شعر رجل يبلغ من العمر خمسة وثلاثين عاماً بعدم ارتياح لا نوعي لمدة 24ساعة قبل أن يعثر عليه مصاباً بالوهط في منزله. وبرغم المحاولات المكثفة لإنعاشه من قبل طاقم الإسعاف فقد أعلن متوفياً عند وصوله إلى المستشفى. أظهر الفحص التالي للموت التهاب رئوي جرثومي حاد والتهاب سحايا بسبب العقديات الرئوية. لم يكن التاريخ الطبي السابق لديه ملحوظاً ماعدا انفجار الطحال التالي لحادث مروري، مما استدعى استئصال الطحال الإسعافي قبل ثماني سنوات. اتضح أن التمنيع بواسطة نيوموفاكس (Pneumovax) (عديد سكاريد للرئويات ذو التكافؤ 23) قد أهمل ذلك الوقت، وكانت مطاوعة المريض للاتقاء التالي بالمضادات الحيوية مضطربة.

إن المرضى المصابين بقصور الطحال أو الذين تعرضوا لاستئصال الطحال في اختطار من عدوى الرئويات الكاسح. وذلك لأن اللمفاويات البائية الطحالية هامة في إنتاج الأضداد الحافظة (الجلوبولين المناعي G2) ضد جدار خلية الرئويات والمستضدات الكربوهيدراتية الأخرى. يحتوي لقاح المكورات الرئوية مستضدات عديدة السكاريد للأنماط المصلية الثلاثة والعشرين الأكثر شيوعاً المصادفة في أوروبا. يمنح التمنيع بعض الحفظ (فعالية حوالي 60٪) في هؤلاء المرضى ولذلك يجب إجراؤه قبل استئصال الطحال الانتخابي وفي كل المرضى المعروفين بإصابتهم بقصور الطحال الوظيفي. في المملكة المتحدة، يمنح التمنيع أيضاً للمرضى المصابين باللمفومة، قصور الكلية المزمن، عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري (HIV) وإلى أولئك الذين يجرون الزرع، أما في الولايات المتحدة الأمريكية فالتوصيات أكثر إطلاقاً. يستجيب الأطفال دون السنتين بشكل ضعيف للقاح الكربوهيدرات هذا.

برغم الطرق الحديثة لإنتاج اللقاحات (القسم 7-7-6)، فهناك العديد من العداوى التي لا يتوفر لها لقاح في الوقت الحاضر، وعلى سبيل المثال ڤيروس العوز المناعي البشري، ڤيروس إبشتاين ـ بار، الجذام والملاريا.

7-7-4 تمنيع المسافرين:

إن العديد من الأمراض التي يكتسبها المسافرون غير قابلة للوقاية بواسطة اللقاحات. إن حالات الملاريا مستمرة بالازدياد وخاصة بين المسافرين إلى غرب أفريقيا. يجب نصح المسافرين بطرق الوقاية من لدغة البعوضة وذلك مثل الخيام والمواد المنفرة واستعمال الاتقاء الكيميائي. يجب إبلاغ وتعليم المسافرين أيضاً كيفية استهلاك الطعام والماء، الصحة الشخصية والاختطارات المرتفعة للأمراض المنتقلة بطريق الجنس، وخاصة عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري.

بالرغم من أنه لا يوجد لقاح فعال بنسبة 100٪، فإن الأمراض القابلة للوقاية بواسطة اللقاحات تصيب أعداداً معتدة من مسافري المملكة المتحدة سنوياً، وعلى سبيل المثال فهناك 1735حالة من التيفية المسجلة لدى مسؤولي الصحة في المملكة المتحدة بين عامي 1980و 1989، وقد سجل حدوث العدوى في 87٪ منها خارج

البلاد، وبشكل رئيسي في شبه القارة الهندية. وبشكل مماثل، فمن بين 576 حالة من عدوى نظيرة التيفية المسجلة، يعتقد بأن 96٪ منها تم اكتسابها في الخارج. يجب وضع لقاح التيفية بالاعتبار لأي مقيم في المملكة المتحدة يسافر إلى المناطق المتوطنة، وكذلك لقاح التهاب الكبد A، وهو لقاح أمين ومستمنع في 86٪ من المتلقين.

5-7-7 التمنيع السلبي (المنفعل):

يمكن إعطاء درجة ما من التحصين المنفعل للمرضى ذوي الاختطار المعرضين إلى عداوى معينة وذلك باستعمال الجلوبولينات المناعية البشرية السوية أو الجلوبولينات المناعية البشرية النوعية. المناعة المنفعلة قصيرة الأمد لأن هذه الأضداد من نوع الجلوبولين المناعي G يتم تقويضها ببطء (العمر النصفي ثلاثة أسابيع). الجلوبولينات المناعية البشرية السوية في شكل جلوبولينات مناعية وريدية أو عضلية علاج أساسي للمرضى المصابين بعوز الأضداد الأولي (القسم 3-2-8) ولكن يمكن استعمالها أيضاً كاتقاء قصير الأمد ضد الحصبة في الأطفال مكبوتي المناعة، ولتوفير تحصين عاجل قصير الأمد ضد التهاب الكبد A في الأفراد غير المنعين. الجلوبولينات المناعية البشرية النوعية ذات توفر قليل ولا تعطى إلا في حال توفر معايير معينة. يمكن أن يستطب الجلوبولين المناعي فائق التمنيع للحماق النطاقي في الأطفال والبالغين المصابين بالابيضاض الحاد أو الذين يتلقون علاجاً كابتاً للمناعة والذين تعرضوا لجدري الماء، لأن الحماق يمكن أن يكون وخيماً ومميتاً في مثل هؤلاء الأثوياء. يجب أن لا تحقن مستحضرات الجلوبولينات المناعية المخصصة للاستعمال العضلي وريدياً أبداً لأنه قد تحدث تفاعلات تأقانية (Anaphylactoid).

تمنح الأضداد أحادية النسيلة تحصيناً أكثر نوعية ضد العدوى، لكن النتائج في الإنسان لا تزال مخيبة للآمال حتى الآن. لم تظهر التجارب العشوائية للأضداد ضد الذيفانات الداخلية وعامل نخر الورم أي فائدة في المرضى المصابين بالإنتان. والغريب أن إحصار عامل نخر الورم ألفا ببروتين التحام (شكل مثنوي من النمط الثاني لمستقبلة عامل نخر الورم مرتبط مع الجزء Fc من الجلوبولين المناعي G1)

وذلك في دراسة حديثة للصدمة الإنتانية قد زاد من الوفيات في الواقع. رغم أن عامل نخر الورم ألفا هو من وسائط الإنتان فهو يملك دوراً هاماً في توليد استجابة مناعية حافظة. من المحتمل أن إحصار عامل نخر الورم ألفا هي هذه الحالة التي أثبت أذاها بسبب التداخل مع استجابة الثوي المناعية.

6-7-7 أساليب جديدة للتمنيع:

العديد من اللقاحات التجارية ليست مثالية، وهناك حاجة لأساليب جديدة من التمنيع ضد الأمراض المعدية ذات الفوعة المرتفعة، مثل التهاب الكبد C، متلازمة العوز المناعي المكتسب أو السعار. إن التقدم السريع في علم المناعة وتكنولوجيا الدنا المأشوب (انظر الفصل التاسع عشر) قد منح حافزاً لإنتاج لقاحات موحدة كيميائياً ومأمونة (الجدول 7-14).

تصنع اللقاحات عديدة الببتيدات بتسليخ الفيروسات إلى وحدات فرعية مستمنعة ينقصها أي فعالية فيروسية عدوائية. قد تكون القدرة الاستمناعية لعديدات الببتيدات المعزولة أقل بكثير من جزيء الفيروس السليم، تؤثر الطريقة التي يتم تقديم الوحدات الفرعية إلى الثوي على الاستجابة بشكل كبير. والتعزيز الإضافي ممكن بتكديس عديدات الببتيدات في مذيلات (Micelles) بروتينية ذوابة بالماء.

عندما يتم تمييز ترميز الدنا (أو الرنا في حالة الفيروسات الرناوية) لعديد الببتيدات الفيروسي المستمنع، فإنه يمكن عزل الجين و إثارة توالده بغرس جزيئات دنا طبيعية أو تخليقية في ناقل فيروس مناسب باستعمال إنزيمات الإندونوكلياز المقيِّدة (Restriction endonucleases) (انظر الفصل التاسع عشر). طورت لقاحات مأشوبة متوفرة تجارياً لالتهاب الكبد B: يتم النقل العبوري (Transvection) للمستضد السطحي لالتهاب الكبد إلى ناقل فيروسي من نوع البلازميدة (Plasmid) والذي يتم تعبيره في خلايا الخمائر. اللقاح مأمون، مستمنع ومحصن. استعملت تكنولوجيا مماثلة لتوليد لقاحات مرشحة لفيروس العوز المناعي البشري بالتنسيل الجزيئي لبروتينات الغلاف 160 gp و 120 gp ولكن كلا المستضدين غير فعال في تحريض استجابة الأضداد المستعدلة، هناك العديد من لقاحات الفيروس العوز المناعي البشري قيد التقييم حالياً (انظر الإطار 7-6).

يمكن صنع اللقاحات بناقل الڤيروس المعدي المأشوب (أو لقاحات الڤيروس الهجين) بارتكاز الدنا الڤيروسي في ڤيروس مضعف، مثل الوقس (Vaccinia)، والذي يتنسخ فيما بعد في الثوي الممنع. يتم الحصول على مستويات مرتفعة من الأضداد لمنتجات الجينة المرتكزة وكذلك للڤيروس الوالد. إن المحاسن المحتملة للوقس (Vaccinia) كناقل ڤيروسي تتضمن: قلة الكلفة، سهولة التطبيق بالخدش، ثبات اللقاح وطول عمر التخزين. يجب أن يوازن مع ما سبق الاختطارات المعروفة للتفاعلات الضائرة للقاحات الڤيروسية المضعفة (انظر الجدول 7-11).

(الجدول7-14): تطوير لقاحات جديدة

اللقاح	الأسلوب	المثال
لقاح الوحدة الفرعية	عزل الوحدات الفرعية عديدة الببتيد من العامل المعدي	التهاب الكبد B
اللقاح المأشوب	تخليق المستمنع بطرق الدنا المأشوب	التهاب الكبد B ڤيروس العوز المناعي البشري
ناقل الڤيروس المعدي المأشوب	غرز جينوم العامل المعدي في ناقل ڤيروس معدي، مثل الوقس (Vaccinia)	الهربس البسيط السعار ڤيروس شلل الأطفال
الببتيدات التخليقية	تخليق محددات مستضدية تتابعية تخليق محددات الهيئة (الأنماط المحاكية)	ذيفان الكوليرا ڤيروس شلل الأطفال
لقاح الدنا (نوكليوتيد)	الترميز الجيني للمستمنع المتضمن في دنا البلازميدة	التجارب الإكلينيكية من الطور الأول قيد الإجراء في عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري النزلة الوافدة
لقاح ببتيد مستقبلة الخلية التائية	ببتيدات مشتقة من لمفاويات تائية متفاعلة ذاتياً مقيدة	التهاب المفاصل الروماتويدي (تجربة ذات شواهد ذات غفل قيد الإجراء)

من المحتمل أن الشكل الأكثر أماناً من اللقاح هو الببتيد المخلق كيميائياً. عندما تكون متوالية الحمض النووي للترميز الجيني لبروتين مستمنع معروفة،يمكن الاستدلال على متوالية الحمض الأميني للببتيد. وعلى كل حال فإن حاتمات مستمنعة قليلة جداً مكونة من متواليات حمض أميني خطي، وهي تعتمد على الهيئة الثالثية أو الرابعية للحاتمة. و بشكل تالي، فإن تمييز الحاتمات المستمنعة هي مشكلة رئيسية، والمحاولات لإيجادها اعتمدت بشكل كبير على التكهنات، مثل أسلوب الحاسوب ـ التحليل المبني ـ الذي قد يصيب أو يخيب.

(الإطار 7-6) لقاحات ڤيروس العوز المناعي البشري: الاحتمالات والمشاكل

*** لقاحات ڤيروس العوز المناعي البشري في مرحلة التقييم:**

ـ ڤيروس العوز المناعي البشري الحي المضعف مع الجينة nef المحذوفة/المصابة بالطفرة أوالحذف المتعدد في جينات منظمة متعددة (gp 160، gp 120)

ـ بروتينات غلاف ڤيروس العوز المناعي البشري (gp 160، gp 120) في نواقل ڤيروسية حية

ـ ڤيروس العوز المناعي البشري الكامل المقتول

ـ جينة بروتينات الغلاف مغروزة في بلازميدة الدنا (انظر لقاحات دنا، القسم 7-7-6)

*** عقبات تطوير لقاح فعال لڤيروس العوز المناعي البشري:**

ـ قابلية الاختلاف الملحوظة لڤيروس العوز المناعي البشري وسرعة الطفرة التي تحدثها

ـ عدم قابلية أغلب الأضداد المضادة لڤيروس العوز المناعي البشري لاستعدال ڤيروس العوز المناعي البشري

ـ نقص فهم علاقات المناعة الحافظة باللقاح

إن التمنيع الجيني باستعمال الدنا العاري (لقاحات الدنا) المتضمن في البلازميدة يظهر واعداً معتبراً كشكل بسيط غريب من التمنيع. تتكون لقاحات الدنا (المدعوة أيضاً لقاحات النوكليوتيد) من ترميز جيني للمستضد ذو العلاقة المتضمن في بلازميدة الدنا والذي عندما يحقن في العضل يحرض استجابة مناعية خِلطية وخلوية قوية وثابتة. لقاحات الدنا فعالة في تحصين الفئران ضد التدرن، والشمبانزي ضد التهاب الكبد B والجرذان ضد أرج سوس غبار المنزل.

التجارب الإكلينيكية من الطور الأول للقاحات الدنا قيد الإجراء حالياً في ڤيروس العوز المناعي البشري والنزلة الوافدة. لا يحمل التمنيع بالدنا الاختطارات المرتبطة باستعمال اللقاحات الحية ولكن هناك قلق من احتمال إحداث الدنا المحقون للطفرات المكونة للورم في جينوم المتلقي أو تحريض الذئبة بتحريض إنتاج الأضداد ضد الدنا.

8-7 التمنيع ضد أمراض المناعة الذاتية 1: لقاحات الخلية التائية:

تركز الطرق التجارية للتمنيع على توليد مستويات محصنة من الأضداد. على كل حال فإن بعض الأمراض المناعية الذاتية تنجم عن نسائل من الخلايا التائية المتفاعلة ضد المستضدات الذاتية. يمكن تحريض التهاب الدماغ المناعي الذاتي التجريبي (EAE) في الجرذان بتمنيعها ببروتين الميالين الأساسي (MBP) المستخلص من الجملة العصبية المركزية. في الواقع يتطور لدى كل هذه الجرذان متلازمة شللية حادة مميتة غالباً متوسطة بمجموعة شديدة التقييد من الخلايا التائية مرتبطة بنوعيتها لحاتمة سائدة مفردة من بروتين الميالين الأساسي. إن نقل نسائل الخلية التائية الممراضة هذه في الجرذان الصحيحة يحرض التهاب دماغ مناعي ذاتي تجريبي صريح بدون الحاجة للتمنيع ببروتين الميالين الأساسي. إن النسائل المختلفة من الخلايا التائية المسببة لالتهاب الدماغ تملك مستقبلات خلايا تائية متماثلة بنيوياً. يمكن اعتبار هذه الخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً كممرضات والتي عندما يتم إضعافها يمكن استعمالها كلقاحات ضد الداء المناعي الذاتي. يمكن وقاية الجرذان ضد التهاب الدماغ المناعي الذاتي التجريبي بتلقيح المتلقين المحتملين بمستقبلة الخلية التائية لنسائل الخلايا التائية الممرضة. إن المعالجة السابقة للخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً بالطرق الكيميائية أو الفيزيائية يجعل مستقبلة الخلية التائية مستمنعة بشكل كاف لكي تقدح زناد استجابات الخلية التائية CD8+ السامة للخلايا القوية، النوعية للنسيلة في الجرذان الممنعة، بما يكفي لتدمير الخلايا التائية الممراضة من هذه النسيلة المسربة لاحقاً. يحرض التمنيع بالببتيدات المشتقة من مستقبلات الخلية التائية من الخلايا التائية المسببة لالتهاب الدماغ المقاومة لالتهاب الدماغ المناعي الذاتي التجريبي أيضاً. وعلى كل حال، وفي بعض الحيوانات، فإن التمنيع ببتيدات مستقبلة الخلية التائية قد أدى بشكل غير متوقع إلى تعزيز فعالية الداء.

هناك مشاكل إضافية في الاستيفاء من هذه التجارب الحيوانية إلى الأمراض المناعية الذاتية البشرية. أولاً: هناك شرط لازم لتطبيق التمنيع بببتيد مستقبلة الخلية التائية وهو وجود استعمال مستقبلة الخلية التائية المقيد بواسطة الخلايا التائية البشرية المناعية الذاتية. وثانياً: يتجلى المرضى بالمرض وليس قبله. وثالثاً: من الصعب جداً تمييز وعزل نسيلة الخلية التائية المراضة. ومع ذلك وعلى المدى الطويل فإن التمنيع بببتيدات مستقبلة الخلية التائية قد يثبت بأنه معالجة عيوشة للأمراض المناعية الذاتية في الإنسان (الشكل 7-14).

9-7 التمنيع ضد أمراض المناعة الذاتية 2: التحمل الفموي:

إن مبدأ استعمال المستضدات المتناولة فموياً لتحريض عدم الاستجابة المناعية (التحمل الفموي) عرف منذ العام 1911 عندما أوضح أن خنازير غينيا المغذاة ببروتينات بيض الدجاج أصبحت مقاومة للتأق عندما عرضت للتحدي لاحقاً. تتضمن الآليات المستبطنة للتحمل الفموي الخبن (Deletion) النسيلي أو الاستعطال (Anergy) (بالجرعات المرتفعة) والكبت الفعال المتوسط بالسيتوكينات الكابتة للمناعة مثل الإنترلوكين 10 وعامل النمو المحول بيتا. كانت الدراسات في النماذج الحيوانية للأمراض المناعية الذاتية مشجعة بشكل كاف لكي تبرر التجارب الإكلينيكية في البشر لكن التجارب حتى الآن في التصلب المتعدد، التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب العنبية كانت مخيبة للآمال.

*قراءات للاستزادة:

Immunosuppression

- Allison AC & Eugui EM (1996) Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil. *Clin. Transplant.* 10, 77-84.
- Boumpas DT (1993) Glucocorticoid therapy for immune mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann. Intern. Med*. 119,1198-208.
- de Maltes AM, Olyaei AJ & Bennett WM (1996) Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal diseases and transplantation-an in-depth review. *Am. J. Kidney Dis*. 28,631-67.
- Kahan BD (1997) Sirohmus: a new agent for clinical renal transplantation. *Transplant.* Pro. 29, 48-50.

Immune potentiation

- Crystal RC (1995) Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. *Science* 270, 404-1 0.
- Hall GL, Compston A & Scolding NJ (1997) Beta-interferon and multiple sclerosis. *Trends Neurosci*. 20, 63-7.
- Heslop HE & Roskrow M (1995) Gene transfer for the therapy of haematologic malignancy. *Curr. Opin. Hematol*. 2,417-22.
- Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. (1996) Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 335,1350-6.
- Russell SJ (1997) Gene therapy. *Br. Med. J.* 315,1289-92.
- Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP & Rudick RA (1995) The Interferons: biological effects, mechanisms of action and use in multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 37,7-15.

Immunomodulation by antibodies

- Ballow M (1997) Mechanisms of action of intravenous serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 151-7.
- Dalakas MC (1997) Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann. Intern. Med*. 126,721-30.
- Feldmann M (1996) The cytokine network in rheumatoid arthritis: definition of TNF alpha as a therapeutic target. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 30,560-70.
- Kalden JR & Manger B (1997) Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 9,206-11
- Yu Z & Lennon VA (1999) Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated diseases. *N. Engl. J. Med*. 340, 227-8.

Immunization

- Department of Health (1996) Immunisation Against Infectious Diseases HMSO, London.
- Haynes BF (1996) HIV vaccines: where we are and where we are going. *Lancet* 348,933-7.
- Kumar V & Sercarz E (1996) Genetic vaccination: the advantages of going naked. *Nature Med*. 2, 857-9.

Mor F & Cohen IR (1995) Vaccines to prevent and treat autoimmune diseases. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 108,345-9.

* الأسئلة :

1- أي من العوامل التالية معروفة بكونها كابتة للمناعة؟

أ ـ ليڤاميزول (Levamisol)

ب ـ الكورتيكوستيرويدات

ج ـ أزاثيوبرين (Azathioprine)

د ـ سيكلوسبورين (Cyclosporin)

هـ ـ التشعيع اللمفاني الكامل

2- تسبب الكورتيكوستيرويدات كثرة لمفاويات وافرة خلال ساعتين من الإعطاء:

صحيح/ خطأ

3- أي من العبارات التالية صحيح فيما يتعلق بالأزاثيوبرين؟

أ ـ يكون غير فعال إلى أن يتم استقلابه

ب ـ يمكن أن يؤثر على كل الخلايا المنقسمة

ج ـ يثبط الخلايا البائية بشكل مباشر لكي يمنع إنتاج الأضداد

د ـ يمكن أن يسبب كبتاً وخيماً لنقي العظم

هـ ـ فعال في المرضى المصابين بفشل الكبد

4- يكون متلقيي زرع الأعضاء في اختطار زائد لتطور اللمفومة المرتبطة بڤيروس إبشتاين ـ بار:

صحيح / خطأ

5- تستعمل الجلوبولينات المناعية الوريدية بشكل متزايد كعامل علاجي في الأمراض المناعية الذاتية/ الالتهابية. في أي من الأمراض التالية أُظهرت تأثيراتها المفيدة في التجارب العشوائية:

أ ـ متلازمة التعب المزمن (التعب التالي للڤيروسات)

ب ـ داء كاواساكي

ج ـ متلازمة جيان ـ باريه

د ـ التهاب العضل و الجلد

هـ ـ التهاب المفاصل الروماتويدي

6- فصادة البلازما هي المعالجة المختارة في المعالجة الإسعافية لمتلازمة فرط اللزوجة الوخيم:

صحيح / خطأ

7- أي من العبارات التالية صحيحة فيما يتعلق بالإنترفيرون ألفا؟

أ ـ مفيد في التهاب الكبد B المزمن

ب ـ يحرض تمايز الخلايا الفاتكة الطبيعية

ج ـ يثبط فعالية الفاتكة الطبيعية

د ـ الإنترفيرون ألفا المُهَنْدَس وراثياً المأشوب متوفر حالياً

هـ ـ مفيد علاجياً في الابيضاض المشعر الخلايا

8- يستعمل مساعد فرويند الكامل لتعزيز استجابات الأضداد في الإنسان:

صحيح / خطأ

9- أي من التالي لقاحات حية؟

أ ـ شلل الأطفال الفموي

ب ـ الخناق

ج ـ الكزاز

د ـ BCG

هـ ـ التهاب الكبد B

10- تبدأ جداول التمنيع في المملكة المتحدة بشكل روتيني في عمر 12 شهراً:

صحيح / خطأ

11- إن اختطار الضرر الدماغي التالي لتمنيع الشاهوق هو أكثر بـ 2.5 مرة من ذلك الناجم عن عدوى السعال الديكي الطبيعية:

صحيح/ خطأ

12- يكون المرضى المصابين بقصور الطحال في اختطار من عدوى الرئويات:

صحيح/ خطأ

13- يحرض الحقن العضلي المباشر للبلازميدة الحاوية لدنا المتفطرات المناعة المحصنة في الفئران:

صحيح/ خطأ

الفصل الثامن

الزرع

Transplantation

8-1: مقدمة

8-2: وراثيات التوافق النسيجي في البشر

8-3: الزرع الكلوي

8-3-1: انتقاء المتلقي والمتبرع

الحالة 8-1: الرفض الحاد

8-3-2: فترة ما بعد الزرع

8-3-3: الرفض الإكلينيكي

8-3-4: الباثولوجيا المناعية للرفض (استجابة الطعم الخيفي)

8-3-5: بقيا الطعم

الحالة 8-2 عدوى الفيروس المضخم للخلايا الأولية في متلقي الزرع الكلوي

8-3-6: المضاعفات

8-4: أنماط أخرى من الزرع

8-4-1: زرع الكبد

8-4-2: زرع القلب

8-4-3: زرع الرئة

8-4-4: زرع البنكرياس

8-4-5: تطعيم الجلد

8-4-6: تطعيم القرنية

8-5: زرع نقي العظم

8-5-1: الاستطبابات وانتقاء المرضى

الحالة 8-3 زرع نقي العظم لأجل الابيضاض النقيي الحاد

8-5-2: تدبير المريض

1-8 مقدمة:

إن زرع الخلايا، النسج أو الأعضاء الحية متوطد بشكل جيد كممارسة روتينية. يمكن نقل الخلايا (مثل كريات الدم الحمراء في نقل الدم)، الأنسجة (مثل تطعيم الجلد في المصابين بالحروق الواسعة) أو أعضاء كاملة (مثل الكلية، القلب، البنكرياس أو الكبد) بنجاح بين أفراد متباينين جينياً (التطعيم الخيفي). تعتمد النتيجة على درجة التطابق لمستضدات الزرع ذات العلاقة في الفردين والإجراءات العلاجية الكابتة للمناعة الناجحة للوقاية من الرفض. وبالمقابل فإن تطعيم نسيج ما من جزء من جسم الفرد إلى جزء آخر (التطعيم الذاتي) ناجح دائماً، بفرض عدم وجود استئخارات (Setbacks) جراحية.

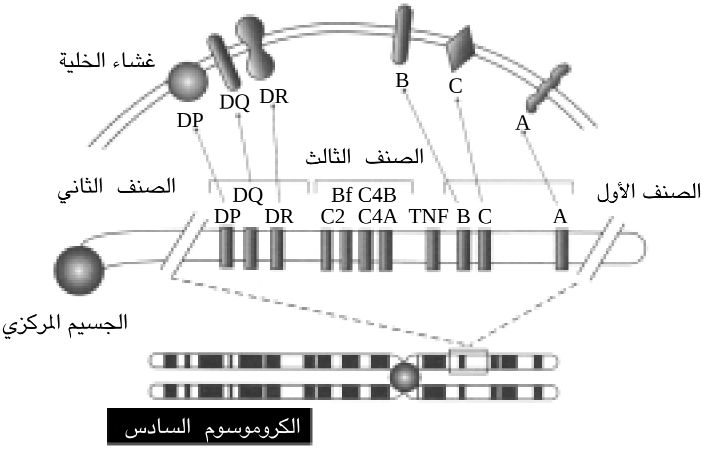
إن التطعيم عبر حاجز الأنواع، أي من نوع حيواني إلى آخر (التطعيم الأجنبي (Xenogenic)، هو حالياً بؤرة الاهتمام المجدد، في ضوء قلة الأعضاء البشرية (انظر القسم 8-6).

2-8 وراثيات التوافق النسيجي في البشر:

تعبر سطوح كل الخلايا الإنسانية مجموعة من الجزيئات التي يتم التعرف عليها من قبل الأفراد الآخرين كمستضدات غريبة. إن بعض المستضدات مثل تلك الخاصة بزمرة الدم ريسيوس عديمة الصلة بالزرع الناجح للأعضاء البشرية. وعلى العكس فإن جملة الزمر الدموية ABO على كريات الدم الحمراء ومستضدات البيض البشرية (HLAs) على اللمفاويات والنسج الأخرى شديدة الأهمية في نقل الدم و زرع الأعضاء على الترتيب. تدعى مستضدات البيض البشرية (HLA) أيضاً مستضدات التوافق النسيجي لأنها تلعب دوراً حاسماً في تحديد بقيا الأعضاء المزروعة. يتم ترميزها في البشر بواسطة قطعة من الكروموسوم السادس معروفة بمركب التوافق النسيجي الرئيسي (انظر الفصل الأول). تلعب جمل مستضدية إضافية (جمل التوافق النسيجي الصغرى) دوراً أصغرياً فقط في الزرع ويتم تجاهلها بشكل كبير.

تم التعرف على ستة مواضع لمستضدات البيض البشرية (HLA) على الأقل (الشكل 8-1). إن مواضع مستضدات البيض البشرية (HLA) A و B هي الأولى

التي تم التعرف عليها وهي ترمز لعدد كبير من المستضدات (انظر الفصل الأول). وهي مجتمعة مع الموضع C لمستضدات البيض البشرية (HLA) أي الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي ترمز لمنتجات ذات بنية كيميائية حيوية متماثلة و التي تخدم وظائف متماثلة (انظر الفصل الأول). وهي قابلة للكشف على كل الخلايا المنواة في الجسم. إن طرق التنميط النسيجي أي كشف مستضدات البيض البشرية (HLA) قد تم وصفها في الفصل التاسع عشر.

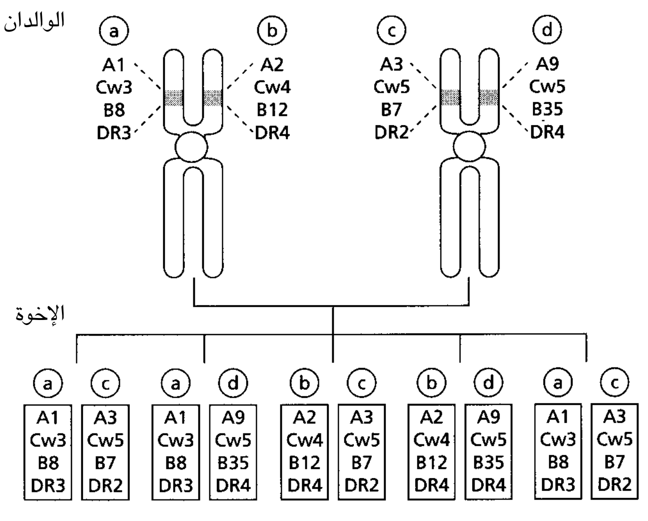


(الشكل 8-1): مركب التوافق النسيجي الرئيسي على الكروموسوم السادس، مستضدات الصنف الثالث هي مكونات المتممة

على عكس مستضدات المواضع ABC فإن مستضدات الموضع D مقيدة باللمفاويات البائية، البلاعم، الخلايا البشروية والنطاف. تختلف مستضدات الموضع D عن مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي في بنيتها الكيميائية وتآثراتها مع تجمعات الخلية المناعية، وهي تدعى مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (انظر الفصل الأول).

في الزرع الكلوي يكون توافق مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي أكثر أهمية من توافق مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي في تقرير بقيا الطعم. وكذلك فإن التوافق لجملة الزمر الدموية ABO هام أيضاً، قد تؤدي الأضداد مضادة A ومضادة B الحادثة بشكل طبيعي إلى الرفض فائق الحدة للكلى غير المتوافقة من ناحية الزمر ABO، لأن مستضدات A و B معبرة على البطانة.

في زرع نقي العظم، يمنح التوافق الكامل للكروموسوم السادس البقيا الأفضل، ويتم تحقيق ذلك في التوائم المتماثلة أو الشقيق المماثل من ناحية مستضدات البيض البشرية. يحرض نقي العظم سيئ التطابق بشكل ثابت داء الطعم حيال الثوي مع نقص بقيا الطعم (انظر القسم 8-5-3). إن قرب مواضع مستضدات البيض البشرية يعني أن منتجاتها المستضدية تميل لأن تكون موروثة مجتمعة وذلك بما يسمى النمط الفرداني (Haplotype) لمستضدات البيض البشرية. ولأنه تتم وراثة نمط فرداني واحد من كل والد، فهناك فرصة واحد من أربعة بأن شقيقين سوف يمتلكان زوجاً متماثلاً من النمط الفرداني (الشكل 8-2).



(الشكل 8-2): وراثة النمط الفرداني من مستضدات البيض البشرية في عائلة. الشقيقان 1 و 5 متماثلان من ناحية مستضدات البيض البشرية. يرمز إلى الأنماط الفردانية بـ a، b، c، d.

3-8 الزرع الكلوي:

الزرع الكلوي متوفر حالياً بشكل واسع لعلاج المرحلة النهائية من الفشل الكلوي المزمن. مكن الديال الدموي (Hemodialysis) والديال الصفاقي (Peritoneal dialysis) الجوال المزمن المرضى من الوصول إلى الزرع وهم بحالة مناسبة لتحمل الجراحة الكبرى. أظهرت أرقام البقيا للكلى المزروعة تحسناً مطرداً بسبب الكبت المناعي الأفضل مع الإنقاص التالي في وفيات المرضى. زرع الكلية هو العلاج المختار لأغلب المرضى في المرحلة النهائية من الفشل الكلوي.

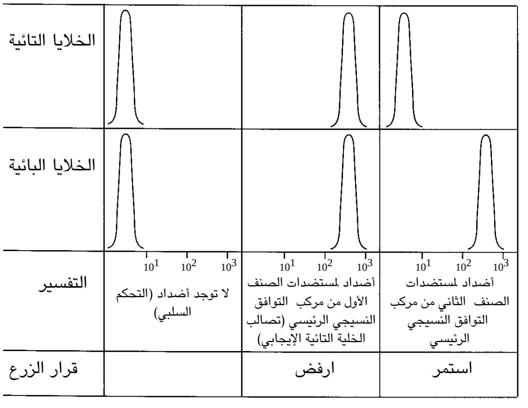
1-3-8 انتقاء المتلقي والمتبرع:

تختلف معايير انتقاء المرضى لزرع الكلية بين المراكز. إن السن المتقدم، الإنتان الوخيم، تخلخل العظم، الميل للنزف أو أي مضاد استطباب آخر للجرعة العالية من الستيرويدات يجعل المريض غير مقبولاً كمتلقي محتمل. وحالما يتم انتقاؤه فإن على هذا المريض أن ينتظر توفر كلية مناسبة. يستعمل نمطين من كلى المتبرع: تلك التي من الجثث والأخرى التي من المتبرعين الأقرباء الأحياء.



(الشكل 3-8): مستلزمات زرع الكلى الناجح: اختيار المتبرع/ المتلقي

إن انتقاء الكلى من الجثث صارم (الشكل 8-3). إضافة إلى الكلية، تتم إزالة الطحال وفتحه، ويستعمل معلق اللمفاويات الناتج لاكتشاف مستضدات الصنف الأول والثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي. إن المتلقين الذين يعتبرون مناسبين هم فقط المرضى الذين تكون زمرة الدم ABO لديهم متوافقة مع كلية المتبرع، وكما في نقل الدم فإن الكلية ذات الزمرة O يمكن زرعها لأي متلقي. لدى معرفة زمرة الدم ABO ونمط مستضدات البيض البشرية لكلية جثية، فإنه يتم بحث السجل الوطني للمتلقين المحتملين بواسطة الحاسوب للعثور على مريض موافق من حيث الزمرة ABO والذي يوافق المتبرع في أكبر عدد ممكن من المواضع. ولدى اختيار المتلقي تتم مصالبة مصل المتلقي ضد لمفاويات المعطي (الشكل 8-4) إذا كان لدى المريض أضداداً سامة للخلايا لمستضدات الصنف الأول (تصالب الخلية التائية الإيجابي)، فتكون الكلية عندها غير مناسبة لذلك المتلقي. وبشكل متناقض، فإن وجود أضداد جائلة لمستضدات الصنف الثاني للمتبرع فقط قد تكون ميزة في الواقع.



(الشكل 8-4): تمثيل مبياني لاكتشاف الأضداد السامة للخلايا في متلقي الزرع الكلوي بواسطة تصالب تعداد الكريات الجرياني (Flow cytometric cross-matching). صورت شدة التألق على المحور الأفقي وعدد خلايا المتبرع على المحور العمودي (انظر الفصل التاسع عشر لمناقشة عداد الكريات الجرياني). عبرت مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على الخلايا البائية ولكن ليس على الخلايا التائية، عبرت مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على كلا النوعين من الخلايا.

يجب تقصي الأقرباء الذين يشعرون بالقلق من التبرع بكلية من المتبرع الحي من الناحية الإكلينيكية والنفسية (انظر الشكل 3-8) وتنميط ABO ومستضدات البيض البشرية وبذلك يمكن اختيار المتبرع الأكثر ملائمة. وكما نوقش سابقاً، فهناك فرصة واحد من أربعة بأن أحد الأشقاء سيملك نمطا فردانيا متماثلا لمستضدات البيض البشرية (انظر الشكل 8-2). وعندما لا يمكن العثور على متبرع موافق، تجرى محاولة لاختيار شخص ما ذو التباين الأقل في الموضع DR من مستضدات البيض البشرية، لأنه الموضع الأكثر أهمية فيما يتعلق برفض الطعم.

حالما تزال الكلية من أي من أنماط المتبرع، تتم ترويتها ميكانيكياً بالسوائل الفيزيولوجية الباردة. وعلى فرض أنه قد تم البدء بالتبريد خلال 30 دقيقة من توقف الإمداد الدموي الكلوي (زمن الإقفار الدافئ)، فإن هذه الكلى تملك فرصة ممتازة لتأدية الوظيفة في المتلقي المختار. يجب أن يكون زمن الإرواء (زمن الإقفار البارد) أقل من 48 ساعة. توضع الكلية المزروعة عادة في الحفرة الحرقفية. تولى المفاغرات الوعائية عناية فائقة وكذلك زرع الحالب. وعندما تكتمل المفاغرات الوعائية، يبدأ الطعم بالوظيفة حالاً على الأغلب.

(الحالة 8-1) الرفض الحاد:

أعطي طالب يبلغ من العمر ثمانية عشر عاماً مصاب بالمرحلة النهائية من الفشل الكلوي بسبب التهاب كبيبات الكلى المزمن طعم كلية جثي. كان المريض خاضعاً للديال الدموي المداوم لمدة شهرين وعلى علاج لفرط الضغط لعدة سنوات. كانت زمرة الدم الرئيسية لديه A وكان النمط النسيجي لديه HLA-A1,-A9,-B8,-B40,-Cw1,-Cw3,-DR3,-DR7. كانت كلية المتبرع أيضاً ذات زمرة الدم A وتمت مطابقتها على واحد من مستضد DR وأربعة من ستة من مستضدات ABC. أعطي علاجاً ثلاثياً كابتاً للمناعة باستعمال سيكلوسبورين A، أزاثيوبرين وبريدنيزولون.
مرر المريض خمسة لترات من البول في اليوم الثاني من العملية و تناقصت اليوريا والكرياتينين لديه بشكل ملحوظ. وعلى كل حال وفي اليوم السابع بعد العملية أصبح الطعم لديه مئلاماً قليلاً وازداد كرياتينين المصل لديه وأصيب بحمى بسيطة (37.8° م). أثبت التشخيص الإكلينيكي للرفض الحاد بمشاهدة الارتشاح اللمفاوي للقشر الكلوي وذلك بالرشف بالإبرة الدقيقة. أعطي نظاماً علاجياً لمدة ثلاثة أيام بالميثيل بردنيزولون الوريدي. وبعد أربع و عشرين ساعة انخفض الكرياتينين لديه وازداد حجم البول.
وبعد ذلك، تعرض المريض لنوبات رفض مماثلة في الأسبوع الخامس والسابع بعد العملية، عولجت كلتا الحالتين بالكورتيكوستيرويدات الوريدية، وبقي منذ ذلك الحين بصحة جيدة لأكثر من ثلاث سنوات. تم إيقاف السيكلوسبورين A بعد تسعة أشهر ولكنه لا زال يأخذ جرعة مداومة يومية من الأدوية الكابتة للمناعة، وهي 5 مليجرام من البريدنيزولون و 50 مليجرام من الأزاثيوبرين.

8-3-2 الفترة التالية للزرع:

يجب مراقبة كلا الطعم و المريض في الفترة التالية للزرع. قد تتدهور وظيفة الكلية حالاً بعد الجراحة لعدة أسباب (الشكل 8-5). قد يحدث النخر النبيبي الحاد (Acute tubular necrosis) بسبب ضغط الدم المنخفض في أي من المتلقي أو المتبرع. وإذا حدث ذلك يمكن إجراء الديال للمريض إلى أن تتعافى الكلية، ونادراً ما يأخذ ذلك أكثر من 3-4 أسابيع. وبشكل بديل، قد تشير وظيفة الكلية السيئة إلى الرفض فائق الحدة (انظر في الأسفل) أو الانسداد البولي والذي يجب إزالته جراحياً.

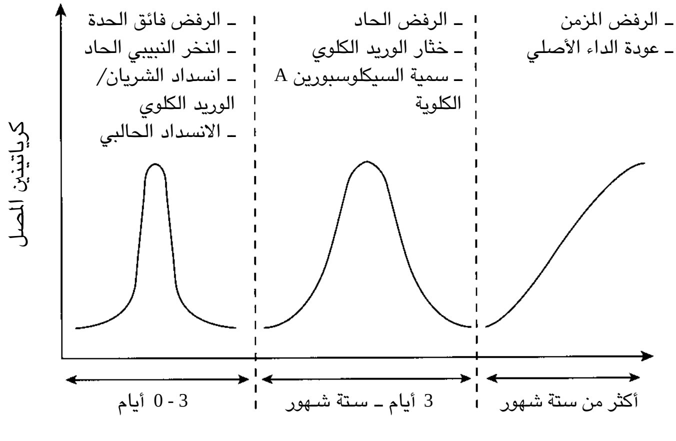
من الضروري تمييز الرفض عن العدوى، لأن علاج العدوى الجرثومية بالمضادات الحيوية، و ليس زيادة المعالجة الكابتة للمناعة! تجرى خزعات لبية كلوية منتظمة ولكن هذا الإجراء قد يسبب الضرر للكلية ويجب أن لا يجرى أكثر من مرة كل بضعة أسابيع. إن كشف الرفض بالرشف بالإبرة الدقيقة عبر الجلد المتواتر أقل رضحاً، تعطي نتائج سريعة وتسمح بتمييز الوحيدات المرتشحة وازدياد تعبير جزيئات مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على الخلايا النبيبية الكلوية في القشر ـ مظاهر الرفض.

القصد من المعالجة الكابتة للمناعة (الجدول 8-1) هو الوقاية من رفض الزرع ويبقى مكوناً أساسياً من المعالجة. نوقشت الأدوية الكابتة للمناعة بالتفصيل في الفصل السابع.

(الجدول 8-1): الأدوية المستعملة كعلاج مضاد للرفض في الزرع الكلوي

الوقاية من رفض الطعم	علاج الرفض الحاد
بريدنيزولون	ميثيل بريدنيزولون
سيكلوسبورين A	OKT3 أو الجلوبولين المضاد لخلايا التوتة
أزاثيوبرين	
تاكروليمس (FK506)	
مايكوفينولات موفيتيل	

السيكلوسبورين A دواء قوي كابت للمناعة، والذي أنقص استعماله الروتيني عدد نوبات الرفض بشكل معتد وبشكل تالي الحاجة للجرعات المرتفعة من الكورتيكوستيرويدات. كما مكن العديد من المرضى من الفطام عن الستيرويدات على المدى الطويل. تختلف مداومة الكبت المناعي من مركز إلى آخر. قد تستعمل جرعات صغيرة من سيكلوسبورين A، أزاثيوبرين وبريدنيزولون أو المشاركة (المعالجة الثلاثية) للتقليل من التأثيرات الجانبية لكل دواء. التأثيرات الجانبية الأكثر تواتراً لسيكلوسبورين A هي السمية الكلوية، الشعرانية، ضخامة اللثة والسمية الكبدية العابرة. السمية الكلوية مشكلة رئيسية ويجب مراقبة المستويات في الأحياء، يتم إيقاف السيكلوسبورين بعد 9-12 شهرا للوقاية من السمية الكلوية على المدى الطويل. إضافة إلى ذلك هناك ازدياد ضئيل ولكن حقيقي في اختطار تطور اللمفومة خصوصاً إذا استعمل الجلوبولين المضاد للمفاويات كذلك.



(الشكل 8-5): أسباب فشل الطعم

لا يزال أزاثيوبرين والكورتيكوستيرويدات هي أركان المعالجة الكابتة للمناعة الأساسية حتى الوقت الحاضر. أضيف دوائين جديدين حديثاً إلى عدة الممارسة العلاجية لطبيب الزرع. تم إظهار أن الـ FK506 أو تاكروليمس (Tacrolimus)

(انظر الفصل السابع) مكافئ من حيث الفعالية للسيكلوسبورين. استعمل تاكروليمس في الممارسة إما مرجحاً على سيكلوسبورين في الأنظمة المداومة للعلاج الكابت للمناعة أو في المرضى الذين يتعرضون للزرع أثناء تناول السيكلوسبورين. إن مايكوفينولات موفيتيل (MMF) (انظر الفصل السابع) وهو مثبط لتخلق البورين قد حل محل أزاثيوبرين في بعض الأنظمة العلاجية بعد زرع الكلية وذلك بعد استعماله في ثلاث تجارب عشوائية كبيرة. من جهة العلاج بمايكوفينولات موفيتيل فإن غياب العدوى بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية الانتهازية كان قد جذب الاهتمام الإكلينيكي والعلمي لأن النمو في المختبر للمتكيسة الرئوية معتمد على نازعة هيدروجين إينوزين مونو فوسفات، وهو إنزيم يثبط بواسطة مايكوفينولات موفيتيل (MMF).

8-3-3 الرفض الإكلينيكي:

قد يحدث الرفض في أي وقت بعد الزرع. إن تصنيف الرفض إلى باكر، قصير الأمد وطويل الأمد يعكس الآليات المستبطنة المختلفة (الشكل 8-5).

قد يحدث الرفض فائق الحدة بعد بضعة دقائق إلى ساعات بعد إعادة توعية الطعم. وهو ناجم عن أضداد سامة للخلايا جائلة مسبقة التشكل تتفاعل مع مستضدات الصنف الأول لمركب التوافق النسيجي الرئيسي في كلية المتبرع. تشاهد صورة مماثلة إذا استعملت كلية غير متوافقة من حيث الزمر ABO بشكل غير مقصود. يتسبب تفعيل المتممة في اندفاق العدلات مفصصة النوى، تكدس الصفيحات، انسداد الأوعية الدموية والإقفار. قد يكون المريض محموماً مع كثرة الكريات البيضاء. من الناحية الهيستولوجية تصبح الجملة الوعائية المجهرية منسدة بالكريات البيضاء والصفيحات مما يتسبب في الاحتشاء. تتورم الكلية بشكل وصفي و تكون مئلامة. يتم العثور غالباً على الكريات الحمراء والخلايا النبيبية المتوسفة في البول. تنحط وظيفة الكلية، تحدث قلة أو انقطاع البول. لا توجد معالجة ناجحة ويجب إزالة الكلية. مع تحسن طرق التصالب (انظر الشكل 8-4) فإن الرفض فائق الحدة لم يعد شائعاً أبداً.

يحدث الرفض الحاد خلال أسابيع قليلة أو أشهر بعد الزرع. التشخيص

الباكر ضروري لأن العلاج الفوري بالميثيل بريدنيزولون الوريدي، أو مضادة CD3 يعكس الضرر الكلوي. قد تحجب المظاهر الإكلينيكية بالسيكلوسبورين، قد تكون العلامات الوحيدة هي ارتفاع كرياتينين المصل والحمى البسيطة. من المهم استبعاد الانسداد البولي أو تجمعات البول، الدم أو القيح حول الكلية. من الناحية الهيستولوجية هناك ارتشاح بالوحيدات في القشر الكلوي، ونخر الجدر الشريانية؛ وبعد المعالجة الناجحة تزول الرشاحة الالتهابية. يرتبط الرفض الحاد مع ازدياد تعبير مستضدات الصنف الأول والثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي في الطعم المصاب بالالتهاب ومع الارتشاح الباكر للمفاويات التائية +CD8. يساعد الرشف بالإبرة الرفيعة في تمييز الرفض من سمية السيكلوسبورين.

يشاهد الرفض المزمن بعد شهور أو سنوات من الوظيفة الكلوية الجيدة.هناك فشل كلوي مترق ببطء وفرط ضغط.الموجودات الهيستولوجية السائدة هي تسمك الغشاء القاعدي الكبيبي، تنكس الكبيبات الزجاجي، التليف الخلالي، وتكاثر الخلايا البطانية. في بعض الأحيان قد يكون النظام العلاجي قصير الأمد من الستيرويدات فعالاً إذا أظهرت خزعة الكلية رشاحة خلوية مسيطرة، لكن التليف لا يكون قابلاً للعكس.يجب تمييز الرفض المزمن من رجعة الداء الكبيبي الأصلي (انظر القسم 8-3-6).

4-3-8 الباثولوجيا المناعية للرفض (استجابة الطعم الخيفية) (الشكل 8-6):

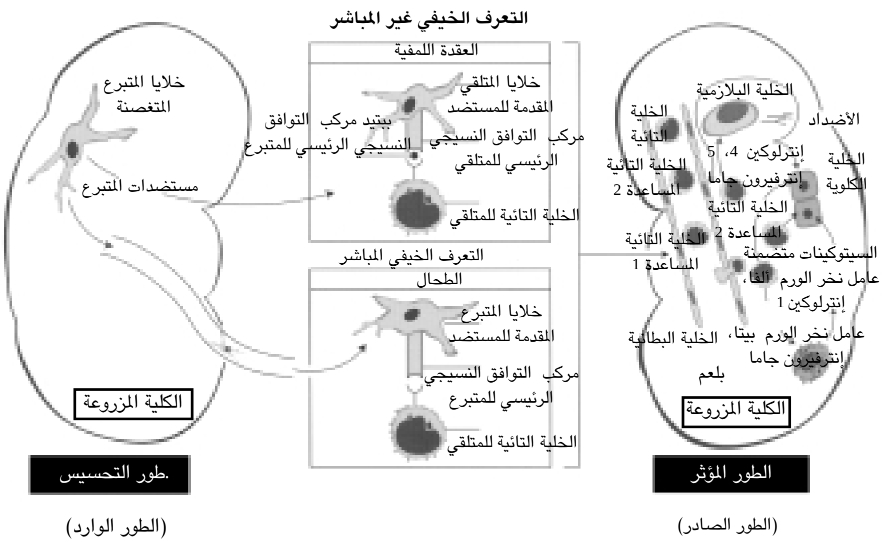
تلعب الخلايا التائية +CD4 دوراً مركزياً في رفض الطعوم خيفية المنشأ، تدوم مثل هذه الطعوم بدون الحاجة للكبت المناعي في الفئران والجرذان العارية، والتي تفتقد الخلايا التائية +CD4 بشكل خلقي. وأكثر من ذلك فإن السيكلوسبورين A الذي يحصر إنتاج إنترلوكين 2 بواسطة الخلايا التائية +CD4 يقي من الرفض.

لعملية الرفض قسمين اثنين: وارد (مكون البدء أو المحسس) وطور صادر (المكون المؤثر). في الطور الوارد يتم التعرف على جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي للمتبرع التي يعثر عليها على البيض المارة (الخلايا المتغصنة)

بواسطة الخلايا التائية +CD4 للمتلقي، وتدعى هذه العملية بالتعرف الخيفي (Allorecognition). الخلايا التائية +CD4 مسؤولة عن قيادة عملية الرفض بإجلاب مجال من الخلايا المؤثرة المسؤولة عن الضرر الناجم عن الرفض وهي: البلاعم، الخلايا التائية +CD8، الخلايا الفاتكة الطبيعية والخلايا البائية.

يمكن أن يحدث التعرف على المستضدات الغريبة (التعرف الخيفي) إما في الطعم نفسه أو في النسيج اللمفاني للمتلقي. يحدث التعرف الخيفي بأحد طريقين (الشكل 8-6): إما أن يتم التعرف على مركب التوافق النسيجي الرئيسي للمتبرع كجزيء سليم على سطح الخلايا المقدمة للمستضد للمتبرع من قبل الخلايا التائية للمتلقي (التعرف الخيفي المباشر) أو قد يتم تعبير شدفة ببتيدية مشتقة من مركب التوافق النسيجي الرئيسي للمتبرع بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد للمتبرع (التعرف الخيفي غير المباشر).

الاستجابة الخيفية المباشرة هامة في ابتداء الرفض الحاد، مع استجابة 2٪ تقريباً من لمفاويات الدم المحيطي للمتلقي لمستضد خيفي معين. إن قوة الاستجابة الخيفية غير المباشرة أضعف بكثير بحيث تكون حوالي 2٪ فقط من اللمفاويات قادرة على الاستجابة لمستضد خيفي معين.



(الشكل 8-6): الباثولوجيا المناعية للرفض (استجابة الطعم الخيفية)

5-3-8 بقيا الطعم:

إن بقيا الطعم على المدى الطويل متعلقة بشكل وثيق مع درجة توافق مستضدات البيض البشرية (الشكل 7-8) خاصة في موضع الصنف الثاني. يظهر الاستيفاء من المخطط أن 50٪ من الطعوم الجثية كاملة التوافق سوف تبقى لمدة سبعة عشر عاماً مقارنة للطعوم سيئة التوافق التي تبقى لمدة ثمانية سنوات فقط. ورغم أن ظهور السيكلوسبورين قلل الحاجة للتوافق الدقيق في كل مواضع الصنف الثاني، فلا زال من الأهمية بمكان تحقيق التوافق الجيد في موضع (DP+DQ>DR).

إن المرضى الذين رفضوا طعماً في السابق قد يمتلكون أضداداً سامة للخلايا والتي ترتبط بالرفض فائق الحدة. قوبلت الجهود المبذولة لإزالة أو استعدال الأضداد السامة للخلايا باستعمال الامتزاز فإن الهدف من الزرع البشري تحريض حالة من عدم الاستجابة (التحمل) لمستضدات المتبرع النوعية المناعي (Immunoadsorption) أو الجلوبولينات المناعية الوريدية بنجاح محدود فقط. وإعادة الزرع ممكنة فقط فيما إذا كان هناك تصالب سلبي تام لمستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (انظر الشكل 8-4)، أي لا توجد أضداد سامة للخلايا متعلقة، وربما تعين عليهم الانتظار لفترة جديرة بالاعتبار قبل العثور على كلية متبرع مناسبة ثانية.

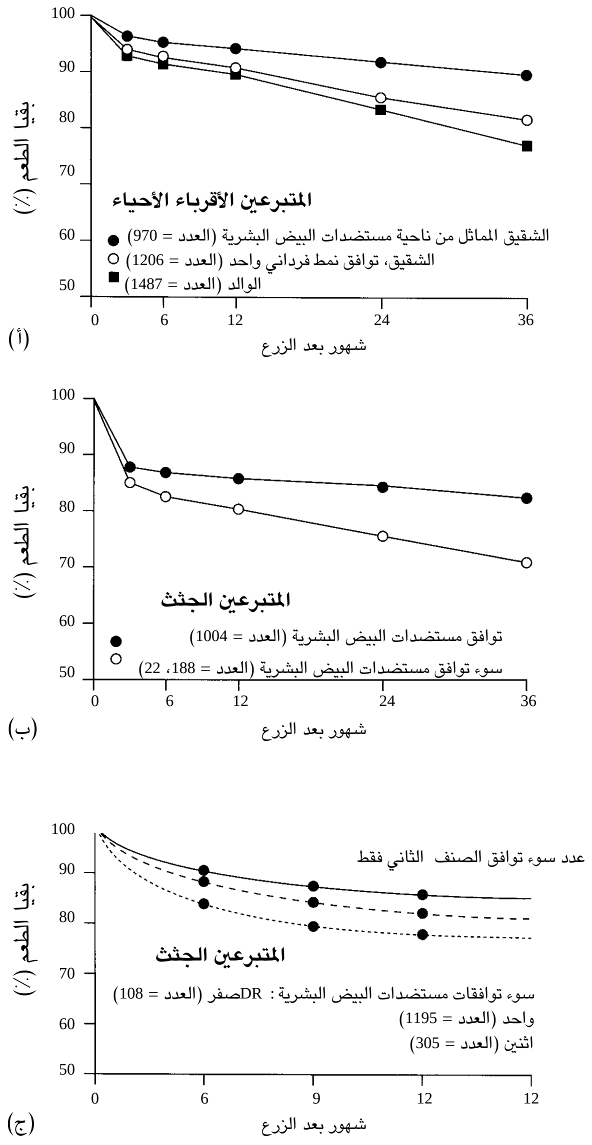
تؤدي المعالجة الكابتة للمناعة للكبت المتعمم، وحتى هذا يفشل بشكل متواتر في صيانة الطعم. لذلك ولكن ذلك كان غير ناجح إلى حد كبير.

(الحالة 8-2) عدوى الڤيروس المضخم للخلايا الأولية في متلقي طعم كلوي:

أعطي قصاب يبلغ من العمر 22 عاماً طعماً كلوياً جثياً بعد شهر من الديال الدموي لإصابته بمرحلة انتهائية من الفشل الكلوي. كان السير العاجل التالي للعمل الجراحي لديه خالياً من المشاكل وتم إخراجه إلى المنزل مع معالجة مداومة كابتة للمناعة (سيكلوسبورين أ 5 مليجرام/ كيلوجرام، بريدنيزولون 30 مليجرام وأزاثيوبرين 75 مليجرام يومياً).

أدخل المستشفى ثانيةً في اليوم السابع والثلاثين لشكايته من دعث عام، آلام عضلية وحمى. ولكنه كان قادراً على مداومة نتاج بولي معقول (1700مل/ 24 ساعة). لدى الفحص، كانت العضلات لديه مئلامة مع وجود ضخامة كبدية، لم تكن الكلية المزروعة مئلامة. أظهرت الاستقصاءات قلة الكريات البيض لكن كرياتينين المصل كان سوياً.

بسبب قلة البيض،تم إيقاف الأزاثيوبرين لمدة ثمانية أيام واستعيض عنه بالكورتيكوستيرويدات الوريدية. وعلى كل حال فإن كرياتينين المصل بدأ بالارتفاع ونتاج البول بالانخفاض، مما استدعى اللجوء للديال الدموي.أظهرت عينات المصل المحفوظة قبل الزرع عدم وجود بينات على وجود الأضداد المضادة للڤيروس المضخم للخلايا أو مستضد الڤيروس بواسطة تحليل تفاعل سلسلة البوليمراز PCR كشفت أضداد الجلوبولين المناعي M المضادة للڤيروس المضخم للخلايا في عينة مصلية حالية مرتبطة مع إشارة إيجابية لتفاعل سلسلة البوليمراز لمستضد الڤيروس. أشارت هذه الموجودات بوجود عدوى الڤيروس المضخم للخلايا الأولية في المتلقي بسبب زرع كلية إيجابية الڤيروس في متلقي سلبي الڤيروس. تعافى المريض بشكل كامل بعد العلاج الفوري بمشاركة جانسيكلوڤير (Ganciclovir) (دواء نوعي للڤيروس المضخم للخلايا) والجلوبولين المناعي النوعي للڤيروس المضخم للخلايا.

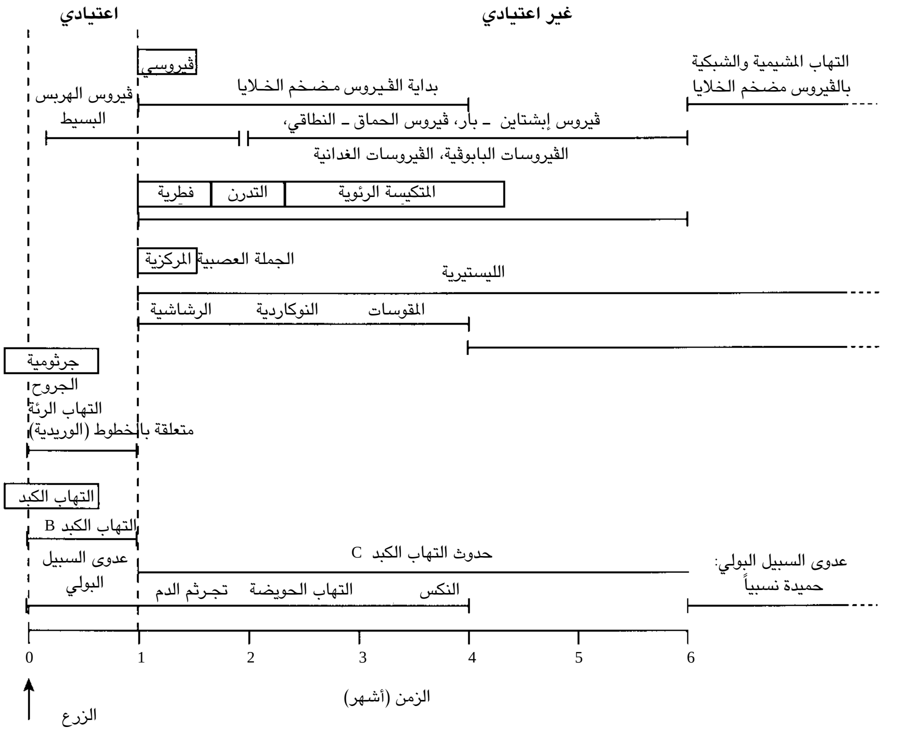


(الشكل 8-7): تأثير توافق مستضدات البيض البشرية على معدلات بقيا الطعم الخيفي الكلوي. أ ـ تأثير التوافق على الطعوم المستحصلة من متبرعين أقرباء أحياء. ب ـ تأثير التوافق على الطعوم المستحصلة من متبرعين جثث. ج ـ تأثير الدرجات المختلفة من سوء توافق مستضدات البيض البشرية DR على بقيا الطعوم الجثية

6-3-8 المضاعفات (انظر أيضاً الحالة 7-1):

هناك ناحيــة هامــة في تدبيــر المرضى بعــد الزرع، وهي الإدراك لازدياد استعداد هؤلاء المرضى للعدوى (انظر الفصل الثالث). يكون موت المريض بعد الزرع ناجماً عن العدوى عادة ونادراً ما يكون ناجماً عن فشل الطعم، لأن الكلية إذا أصيبت بالفشل يمكن صيانة المريض على الديال الدموي (كما في الحالة 8-2). انخفضت نسبة الوفيات الناجمة عن العدوى بشكل وصفي في السنوات الخمس عشرة الماضية. قد تكون العدوى جرثومية، فطرية، ڤيروسية، بالأوالي، أو مختلطة وتميل للحدوث في فواصل زمنية قابلة للتنبؤ بعد الزرع (الشكل 8-8). ترتبط عدوى الڤيروس المضخم للخلايا غالباً مع رفض الطعم. في محاولة للوقاية من عدوى الڤيروس المضخم للخلايا فإن المتلقين سلبيي الڤيروس المضخم للخلايا يجب أن يتلقوا منتجات دم خالية من الڤيروس. نوقشت عداوى المرضى مكبوتي المناعة بالتفصيل في الفصل الثالث.

هناك مضاعفة متأخرة للزرع الكلوي وهي رجعة الداء الأصلي (انظر الفصل التاسع). يجب اعتبار ذلك دائماً في المرضى الذين لديهم تدهوراً وظيفياً تالياً لفترات طويلة من وظيفة الطعم المستقرة. وبالرغم من أن التهاب كبيبات الكلى ينكس هيستولوجياً في حوالي 1 من كل أربعة طعوم، فإن معدل النكس الإكلينيكي أقل من ذلك بكثير. وعلى سبيل المثال، في النمط 2 من التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري (داء الترسبات الكثيفة)، يمكن إظهار المرض الناكس نسيجياً في ثلاثة أرباع الطعوم الكلوية، لكن أقل من 10٪ من فشل الطعم في هذه المجموعة من المرضى ناجم عن النكس.



(الشكل 8-8): الجدول الزمني لحدوث العدوى في متلقي الزرع الكلوي

من المضاعفات المتأخرة الأخرى تطور بعض أنماط الخباثة في المتلقي (انظر القسم 6-5-1). إن نسبة حدوث اللمفومة في متلقي الطعم أكبر بـ 40 مرة من الحدوث في التعداد العام للسكان، وتحدث أيضاً بعد الزرع ساركومة كابوزي وهي مظهر رئيسي لمتلازمة العوز المناعي المكتسب (AIDS) (انظر الحالة 3-7). وكلاهما لا يقتصر على كونه أكثر شيوعاً عندما تستعمل أشكال وخيمة من الكبت المناعي فقط (الجلوبولين المضاد لخلايا التوتة البشرية أو الأضداد أحادية النسيلة) ولكن تتم قيادته بالعدوى الڤيروسية ـ اللمفومة بسبب تفعيل ڤيروس إبشتاين ـ بار (انظر الحالة 7-1) وساركومة كابوزي بسبب ڤيروس الهربس البسيط 8. تظهر سرطانات الجلد أيضاً بشكل أكثر تواتراً في مرضى الزرع المتعرضين لضوء الشمس).

يملك المرضى الذين أجري لهم الزرع أيضاً ازدياد اختطار احتشاء العضلة القلبية الحاد. وقد يتم ربط ذلك بفرط الضغط، فرط الجليسريدات الثلاثية بالدم أو الداء السكري المقاوم للإنسولين، لأن هذه الحالات موجودة قبل الزرع في الغالب وتتفاقم بالستيرويدات.

4-8 أنماط أخرى من الزرع:

1-4-8 زرع الكبد:

تحسنت نتائج زرع الكبد البشري بشكل وصفي في السنوات العشرة الأخيرة (الجدول 8-2). يواجه جراحو الكبد مشاكل فريدة تتضمن الميل للنزف لدى المتلقي المصاب بفشل الكبد والجراحة الصعبة تقنياً اللازمة لإعادة توعية الكبد المزروع. وعلى كل حال ومقارنة مع زرع الأعضاء الأخرى، فإن نوبات الرفض قد تكون أبسط وتحتاج لدرجة أقل من الكبت المناعي. باستثناء تصالب الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي، فلا يجرى توافق مستضدات البيض البشرية بشكل روتيني رغم إظهار دراسات استعادية (Retrospective) وجود علاقة بين بقيا المريض وتوافق DR. إن توافق ABO هام، لكن تمت زراعة الأكباد بنجاح عبر حاجز ABO في الحالات الإسعافية. يتم انتقاء المتلقين المصابين بداء مهدد للحياة مع بقاء وظيفة كبدية متبقية لأنهم الأقدر على تحمل الجراحة الكبرى. تتضمن الاستطبابات لزرع الكبد حالياً: رتق القناة الصفراوية (Biliary atresia)، السرطانة الخلوية الكبدية، التشمع الصفراوي الأولي، المرحلة النهائية من التشمع الناجم عن التهاب الكبد B و C والكحولي.

2-4-8 زرع القلب:

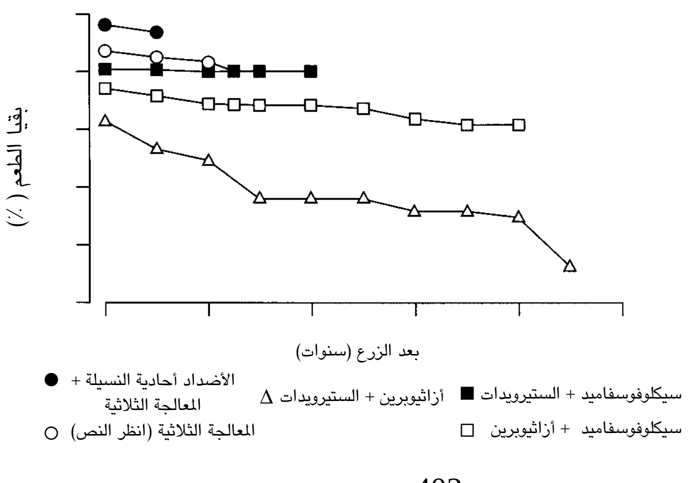
أدى ازدياد الخبرة و استعمال السيكلوسبورين إلى التحسن السريع في بقيا الطعوم القلبية (الشكل 8-9).

خصصت (Allocated) القلوب حسب توافق الزمر ABO. لا يلزم توافق

مستضدات البيض البشرية رغم أن الدراسات الاستعادية أظهرت علاقة بين بقيا الطعم وتوافق الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي. إن الأنظمة العلاجية الكابتة للمناعة هي نفسها المستعملة في زرع الكلية. وعلى كل حال، وعكس مرض الكلى، فلا توجد تسهيلات داعمة للحياة مقنعة (مقارنة مع الديال) إذا تم رفض القلب المتبرع به.لذلك فإن التشخيص الباكر للرفض حاسم. تتم مراقبة تغيرات مخطط كهربائية القلب بشكل لصيق من أجل ذلك، تظهر خزعات شغاف وعضلة القلب المتسلسلة (مع الاستعمال المتزايد لرشافات الإبرة الرفيعة) الازدياد الواضح في تعبير الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي من قبل خلايا العضلة القلبية في الرفض الحاد.

(الجدول 8-2): بقيا المريض في أشكال مختلفة من الزرع

العضو	بقيا تأمينية من الزرع عند:				
	سنة واحدة	سنتان	ثلاث سنوات	أربع سنوات	خمس سنوات
الكبد	٪70	–	–	–	٪ 60
رئة مفردة	٪75	–	٪ 50 <	–	–
قلب و رئتان	٪65	–	٪ 55	–	–
البنكرياس	٪95-90		٪ 68	–	–



(الشكل 8-9): بقيا الطعم القلبي

هناك مشكلة رئيسية بعد العمل الجراحي هي التصلب العصيدي المعجل في الشرايين التاجية للطعم. هذا هو السبب الرئيسي للوفاة في المرضى الذين يبقون لأكثر من سنة واحدة، ولقد قدر أن 50٪ من المرضى لديهم بينات بالتصوير الوعائي على الداء الشرياني التاجي في الطعم بعد خمس سنوات. لذلك يعالج المتلقون بالعوامل المانعة للتخثر (Antithrombotic) والمانعة للتخثر (Anticoagulant).

إن عدوى الڤيروس المضخم للخلايا للقلب المتبرع هي سبب رئيسي آخر للمراضة والوفيات في السنة الأولى.

8-4-3 زرع الرئة:

زرع الرئة معالجة متوطدة حالياً للأمراض الرئوية غير القابلة للعكس والتي قد تسبب الوفاة. الاستطباب الأكثر شيوعاً هو داء السبل الهوائية المزمن الوخيم، التهاب الأسناخ المليف مجهول المنشأ، التليف الكيسي، فرط التوتر الرئوي الأولي ومتلازمة أيزنمنجر. يمكن إجراء زرع الرئة الواحدة، ثنائية الجانب أو زرع القلب والرئة، واستعمل الأخير بشكل خاص بوجود مرض قلبي وخيم في الطرف الأيمن. تمنح الأنظمة العلاجية الكابتة للمناعة الحالية وتهذيب الطرق الجراحية بقيا لثلاث سنوات بأكثر من 50٪ في العديد من المراكز. الأسباب الرئيسية للوفاة بعد الفترة الآنية بعد العمل الجراحي هي: العدوى، الرفض الحاد والتهاب القصيبات المسد، وهي عملية قد تملك إمراضاً مماثلاً للرفض المزمن في الكلية والقلب وداء الطعم حيال الثوي المزمن.

8-4-4 زرع البنكرياس:

أدى التحسن في التقنيات الجراحية والكبت المناعي الأفضل في بقيا 90-95٪ لمدة سنة واحدة في طعوم البنكرياس المزروعة الموعّاة. في المصابين بالداء السكري الذين يكون التحكم بالسكر لديهم مقلقلاً، يتسبب زرع البنكرياس في سيطرة ممتازة على السكر وتحسين نوعية الحياة. تم إشراك أغلب الطعوم

البنكرياسية (90٪) مع طعوم الكلية في السكريين ذوي الوظيفة الكلوية الضعيفة. تتعلق بقيا الطعم مع توافق مستضدات البيض البشرية. في السكريين المستقرين غير المصابين بفرط اليوريا بالدم، تفضل المعالجة الطبية على زرع البنكرياس.

إن زرع الجزر البنكرياسية المعزولة أكثر مدعاة للتفاؤل، خاصة إذا كانت محاولات إنقاص استمناعها ناجحة. وعلى كل حال فإن تحضير الجزر البنكرياسية البشرية أكثر صعوبة من جزر القوارض أو الفئران ولم تكن التجارب الإكلينيكية مشجعة حتى الآن. تحدث المناعة الذاتية الراجعة المؤدية لرجعة الداء السكري المعتمد على الإنسولين في كلتا حالتي زرع البنكرياس والجزر المعزولة في البشر.

8-4-5 تطعيم (زرع) الجلد:

تطعيم الجلد الخيفي المنشأ مفيد في توفير الغطاء الجلدي في المرضى المصابين بالحروق الوخيمة. رغم أن الجلد الموافق من ناحية مستضدات البيض البشرية يبقى أطول من الجلد سيئ التوافق، لا يجرى تنميط مستضدات البيض البشرية من الناحية العملية لأن التأثير الكابت للمناعة الداخلي للحروق الوخيمة يسمح بالبقيا المطولة للجلد غير المتوافق. رغم أن الطعم يتم رفضه في النهاية فإن الحاجز المحصن قصير الأمد الممنوح بواسطة تغطية الحرق خلال هذا الوقت ذو فائدة وافرة للمريض في مقاومة العدوى. يمكن أخذ الجلد من الجثث مباشرة بعد الوفاة وحفظه في النتروجين السائل لحين الحاجة. إن تطوير بدائل الجلد وتوفر الجلد المزروع يعتبر واعداً.

8-4-6 تطعيم (زرع) القرنية:

أضحى زرع القرنية روتينياً لأكثر من 40 سنة. يتم الحصول على القرنيات من متبرعين جثيين (Cadaveric). ليس هناك حاجة لنمط مستضدات البيض البشرية أو الكبت المناعي المجموعي للمتلقي لأن رفض القرنية لا يحدث ما لم يصبح الطعم متوعياً. في الطعوم التي يحدث فيها توعية وخاصة تلك التي تتلو الحروق الكيميائية أو العداوى الفيروسية المزمنة فإن توافق مستضدات البيض البشرية يحسن البقيا بشكل معتبر (الفصل الثاني عشر).

5-8 زرع نقي العظم:

يمنح زرع نقي العظم الفرصة الوحيدة للشفاء للعديد من المرضى المصابين بمجال واسع من الاضطرابات (الجدول 8-3). وكما في جمل الزرع الأخرى، يكون رفض الطعم شائعاً، لكن زرع نقي العظم يملك أيضاً المضاعفة الفريدة والمميتة غالباً وهي داء الطعم حيال الثوي (Graft-versus-host disease;(GVHD)، حيث تتعرف الخلايا المؤهلة مناعياً المزروعة على الثوي كأجنبي و تباشر هجمة مناعية.

1-5-8 الاستطبابات وانتقاء المرضى:

من الناحية النظرية، فإن أي شذوذ لخلايا نقي العظم الجذعية قابلة للتصحيح بزرع الخلايا الجذعية الصحيحة؛ تتضمن هذه الشذوذات غياب الخلايا (فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anemia)، الخباثة أو العيوب الوظيفية (الجدول 8-3). إن اختطارات الزرع مرتفعة و يعتمد النجاح على الموازنة بين وخامة الداء واختطارات الإجراء.

مثالياً، يجب أن يكون المتبرع أو المتلقي متوافقين من حيث الزمر ABO ومتماثلين من حيث مركب التوافق النسيجي الرئيسي، لكن هناك فرصة واحد من أربعة فقط بأن شقيقين سوف يمتلكان زوجين متماثلين من الأنماط الفردانية (انظر الشكل 8-2). إن استعمال السيكلوسبورين A قد مكن من استخدام نقي العظم من متبرعين غير أقرباء موافقين من حيث مستضدات البيض البشرية، وكذلك المتبرعين ذوي سوء التوافق لواحد من الأنماط الفردانية، مثل أحد الوالدين.

(الحالة 8-3) زرع نقي العظم في الابيضاض النقيي الحاد:

عولج رجل يبلغ من العمر اثنتان وعشرين سنة من الابيضاض النقيي الحاد (AML) بعلاج كيميائي مشترك دوري، وتم الحصول على الهدأة الإكلينيكية الكاملة بعد ثلاثة أشواط علاجية. على كل حال فإن الهدأة في الابيضاض النقيي الحاد قصيرة الأمد بشكل عام حيث ينكس نصف المرضى خلال سنة ويكون من الصعب الوصول إلى هدآت ثانية. لذلك أخذ بعين الاعتبار زرع نقي العظم بعد جرعة مرتفعة من العلاج الإشعاعي الكيميائي في المرضى الشبان بوجود أعضاء مناسبين من العائلة. كان أخ المريض هذا مماثلاً من حيث مستضدات البيض البشرية وراغباً في التبرع بالنقي. أعطي المريض سيكلوفوسفاميد (120مليجرام/ كيلوجرام) متبوعاً بجرعة من تشعيع الجسم الكامل والتي تكون مميتة في الحالة الطبيعية. وأعطي فوراً بعد التشعيع تسريباً وريدياً لـ $(10)^9$ من خلايا نقي العظم غير المجزأة لكل كيلوجرام والمستحصلة من أخيه.تم دعم المريض بالعامل المنبه لمستعمرات المحببات وتسريب الصفيحات خلال أيام عدم التنسج قبل حدوث الانغراس.

أعطي الميثوتريكسات بشكل متناوب في محاولة لمنع داء الطعم حيال الثوي. وتم إرسال المريض إلى المنزل بصحة جيدة بعد سبعة أسابيع من الزرع وبقي خالياً من الابيضاض خلال السنتين التاليتين.

(الجدول 8-3): استطبابات زرع نقي العظم

1- فقر الدم اللاتنسجي الوخيم: مجهول السبب
دوائي المنشأ
2- الابيضاض النقيي الحاد/ المزمن ـ في الهدأة الأولى
3- الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد ـ في المرضى ذوي الاختطار السيئ
4- العوز المناعي: العوز المناعي المشترك الوخيم (SCID)
الداء الورامي الحبيبي المزمن
متلازمة ويسكوت ـ ألدريش (الحالات الوخيمة فقط)
عوز لجين CD40 (متلازمة فرط الجلوبولين المناعي M)
5- أخطاء الاستقلاب الموروثة

2-5-8 تدبير المريض:

يبدأ التحضير للزرع قبل عشرة أيام من التطعيم. تتضمن إجراءات إنقاص اختطار العدوى التمريض عبر حاجز معكوس، إزالة تلوث الجلد والمعي، استعمال المضادات الحيوية الملائمة ومضادات الفطور. قد تكون هناك حاجة للتغذية الوريدية وتعويض الجلوبولينات المناعية في أولئك المصابين بفشل النمو المرتبط بحالات العوز المناعي.

إن عملية التطعيم غير معقدة؛ تؤخذ كميات صغيرة من النقي من مقرات متعددة تحت التخدير العام. تزال الشويكات العظمية بالترشيح عبر مناخل متدرجة.يمكن بعد ذلك إعطاء الخلايا إما بدون تجزيء (في الابيضاض فقط) أو بعد إزالة اللمفاويات التائية المؤهلة مناعياً المسؤولة عن داء الطعم حيال الثوي (انظر حالة 8-4) ثم تزرع الخلايا بالتسريب الوريدي. من المحتمل أن الحجم المثالي للطعم هو ما بين $(10)^8$ أو $(10)^9$ من الخلايا المنواة لكل كيلوجرام من وزن الجسم، بالرغم من الحاجة لخلايا أقل في الرضع المعوزين مناعياً.

تسيطر ثلاث مشاكل رئيسية على الفترة التالية للزرع: فشل تقبل الطعم، العدوى وداء الطعم حيال الثوي. يمكن أن يكون فشل الانغراس ناجماً عن استعمال خلايا نقي عظم غير كافية أو رفض الخلايا المغروسة من قبل الثوي. يحتاج المرضى الذين لديهم بعض المناعة الفعالة وظيفياً (مثل: كما في الابيضاض في الهدأة أو حالات العوز المناعي الجزئية) إلى الكبت المناعي قبل التطعيم (التكييف) للتأكد من أن الرفض سوف لن يحدث. يعالج مثل هؤلاء المرضى مسبقاً بالسيكلوفوسفاميد والتشعيع الجسمي الكامل قبل الزرع تماماً. أما المرضى الذين ليس لديهم وظيفة مناعية (مثل: العوز المناعي المشترك الوخيم، (انظر حالة 8-4)) فلا يحتاجون من الناحية النظرية للتكييف لأنهم غير قادرين على رفض الطعم، لكن بعض المعالجة السابقة قد تكون مفيدة.

تستعمل عوامل النمو المأشوبة، العامل المنبه لمستعمرات المحببات (G-CSF) أو العامل المنبه لمستعمرات المحببات/البلاعم (GM-CSF) لتقصير فترة قلة العدلات بعد الزرع وبذلك ينقص اختطار العدوى.

من مؤشرات نجاح الطعم ارتفاع تعداد الكريات البيض المحيطية وظهور السليفات المكونة للدم في النقي بعد 10-20 يوما من الزرع. يتأثر معدل الشفاء

بعوامل متعددة تتضمن المعالجة الكيميائية المسبقة، أنظمة التكييف، وجود داء الطعم حيال الثوي والعدوى. إن الاستنشاء (Reconstitution) المناعي بعد الزرع عملية مطولة (الشكل 8-10) من الشائع حدوث الاختلال المعتد لوظيفة الخلية التائية والبائية خلال الأشهر القليلة الأولى وتستبطن ازدياد الاستعداد للعدوى خلال هذه الفترة.

إن سرعة الشفاء المناعي أبطأ في متلقي نقي العظم نافد الخلية التائية، غير المتوافق من حيث مستضدات البيض البشرية منه في متلقي النقي المماثل من حيث مستضدات البيض البشرية. وبينما تعود وظيفة الخلية التائية عادة إلى السواء خلال 6-12 شهراً فإن وظيفة الخلية البائية قد تأخذ وقتاً أطول. وفي مثل هذه الحالات فإن المعالجة التعويضية بالجلوبولينات المناعية ضرورية وربما مدى الحياة.

(الحالة 8-4) داء الطعم حيال الثوي في رضيع مصاب بالعوز المناعي المشترك الوخيم:

أدخل صبي يبلغ من العمر ثلاثة أشهر إلى المستشفى لإصابته بفشل النمو وسعال ثابت. لدى الفحص كان الطول والوزن لديه دون الشريحة المئوية (Centile) الثالثة.كشفت الاستقصاءات البدئية لديه فقر دم ملحوظ: كان الهيموجلوبين 50 جرام/ لتر، تعداد الكريات البيضاء 8.9 x $(10)^9$ لتر، تعداد الصفيحات 260 x $(10)^9$ لتر. لوحظ أن أشعة الصدر السينية كانت متوافقة مع التهاب الفص السفلي الأيمن للرئة لكن تعذر كشف أي جرثوم لدى زرع الدم. عولج المريض تجريبيا بالمضادات الحيوية واسعة الطيف لكنه فشل بالتحسن.

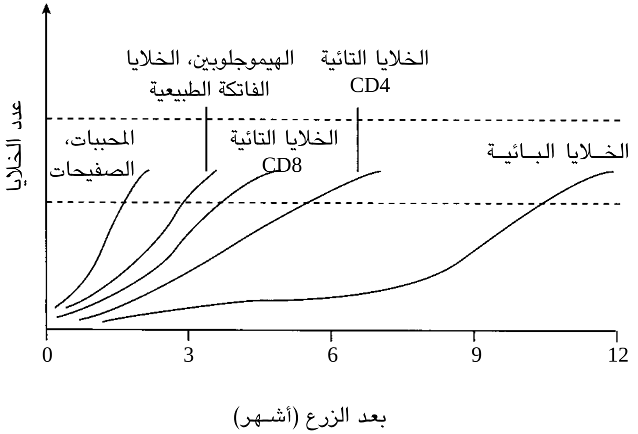
على ضوء فقر الدم لديه، تم نقل الدم إليه بوحدتين من الكريات الحمراء المضغوطة. بعد ستة أيام من نقل الدم تطور لديه طفح حمامي بقعي حطاطي واسع الانتشار وشذوذ اختبارات وظيفة الكبد. أظهرت خزعة الجلد تنكساً فجوياً منتشراً للخلايا البشروية القاعدية مع رشاحة خلوية التهابية وحيدة النوى وتعبيراً زائغاً لمستضدات البيض البشرية (DR) على الخلايا الكيراتينية البشروية. كانت هذه الموجودات موحية بداء الطعم حيال الثوي و زادت من احتمال وجود عوز مناعي مستبطن لدى هذا الرضيع. كانت الاستقصاءات المناعية التالية مشخصة للعوز المناعي المشترك الوخيم: أي قلة اللمفاويات التائية والبائية الملحوظة وقلة جاما جلوبولين الدم.

على ضوء هذا التشخيص أجري التنظير القصبي للرضيع وكشف تحليل الإفرازات القصبية وجود المتكيسة الرئوية الجؤجؤية، وهي ممرض شائع في الرضع المصابين بالمناعة الخلوية المعيبة. عولج المريض بشكل عدواني بالـ كوتريموكسازول، الجلوبولينات المناعية الوريدية والمعالجة المضادة للفطور الاتقائية. وبرغم المآل السيئ لديه فقد أُتخذ القرار لإجراء زرع نقي عظم موافق لواحد من النمط الفرداني مأخوذ من والده. والمحزن أن هذا لم يكن ناجحاً و توفي المريض بعد ثلاثة أيام لإصابته بإنتان كاسح. لم يكن ذلك غير متوقع لأن الزرع يبدو صعباً غالباً في مواجهة داء الطعم حيال الثوي المتوطد والإنتان. يجب أن لا يحدث داء الطعم حيال الثوي حالياً كنتيجة لاستعمال الدم غير المشعع لأن هناك إدراك أكبر للعوز المناعي المشترك الوخيم، ولكنه متضمن هنا لتبيان التشابه الواضح بين الموجودات في داء الطعم حيال الثوي بسبب لمفاويات الدم التائية وخلايا نقي العظم.

وبينما تتشابه المبادئ العامة لزرع نقي العظم في الابيضاض وفي العوز المناعي المشترك الوخيم، فإن مقارنة هذه الحالة مع (الحالة 8-3) تسلط الضوء على بعض الفروق الهامة (الجدول 8-1ج).

(الجدول 8-1 ج): مقارنة لزرع نقي العظم في العوز المناعي الأولي وفي الابيضاض:

	العوز المناعي الأولي	**الابيضاض**
العمر	الرضع والأطفال الفتيان	البالغين
الحاجة للتكييف قبل الزرع	ذو قاعدة نظرية، ليس لازماً لكن بعض التكييف مفيد في الممارسة	نعم
نفاد خلايا الطعم التائية	نعم	نعم (لكن قد تكون درجة معينة من داء الطعم حيال الثوي مفيدة على ضوء التأثير المضاد للابيضاض)
المضاعفات (العداوى، داء الطعم حيال الثوي)	متشابهة	متشابهة
سرعة الاستنشاء المناعي والدموي	متشابهة	متشابهة



(الشكل 8-10): الاستنشاء الدموي والمناعي التالي لزرع نقي العظم. تمثل الخطوط المنقطة المجالات المرجعية العليا والدنيا

8-5-3 المضاعفات والوقاية منها: داء الطعم حيال الثوي والعدوى

يحدث داء الطعم حيال الثوي في أغلب المرضى الذين يتلقون زرعاً خيفي المنشأ. حددت الشروط المناعية اللازمة لتطور داء الطعم حيال الثوي من قبل بلينجهام (Billingham) في الستينات من القرن العشرين (انظر الإطار 8-1) وحتى في الطعوم بين الأشقاء المتماثلين من حيث مستضدات البيض البشرية، فإن الاختلافات في مستضدات التوافق النسيجي الأصغري (ببتيدات صغيرة مشتقة من بروتينات الهيولى ومقدمة بواسطة مركب التوافق النسيجي الرئيسي) تحرض شكلاً بسيطاً من داء الطعم حيال الثوي في 20-50٪ من الحالات. وكما يظهر تاريخ الحالة، فإن الطعم يمكن أن يأخذ شكل منتجات الدم الحاوية على الخلايا التائية العيوشة. وبشكل تالي فإن استعمال منتجات الدم غير المشععة في الثوي مكبوت المناعة (سواء بسبب العوز المناعي المشترك الوخيم أو الأدوية) مشحون بالخطر ويجب تجنبه. إذا كان هناك حاجة لمنتجات الدم فمن الضروري التأكد من أنها مشععة لإبطال فعالية كل الخلايا التائية المؤهلة مناعياً.

(الإطار 8-1): العوامل المناعية المستبطنة لتطور داء الطعم حيال الثوي

* وجود الخلايا التائية المؤهلة مناعياً في الطعم

* تنافر مستضد البيض البشرية بين المعطي والمتلقي

* العوز المناعي الخلوي في الثوي

يتجلى داء الطعم حيال الثوي إكلينيكياً بطفح، حمى، ضخامة كبدية طحالية، إسهال مدمى وضيق النفس بعد 7-14 يوما من الزرع. في الحالات الوخيمة قد يترقى الطفح من طفح بقعي حطاطي إلى أحمرية جلدية متعممة والتهاب جلد تقشري. تظهر خزعة الجلد (كما في الحالة 8-4) ارتشاحاً لمفاوياً مع استكفافاً (Cuffing) وعائياً وتنكساً للخلايا القاعدية. إن نسبة الوفيات في داء الطعم حيال الثوي جديرة بالاعتبار فأكثر من 70٪ من المصابين بداء الطعم حيال الثوي الوخيم وحوالي ثلث المصابين بالداء البسيط سوف يُتوفون. تستلزم المعالجة زيادة الكبت المناعي ولكن حالما يثبت التشخيص فإنه من الصعوبة بمكان التخلص من داء الطعم حيال الثوي. وبما أن ليس كل المرضى يملكون أشقاء مناسبين موافقين من حيث مستضدات البيض البشرية (خاصة الأطفال المصابين بحالات العوز المناعي الخلقي) فكان لابد من البحث عن طرق للوقاية من داء الطعم حيال الثوي.

يكتنف التخلص أو إنقاص عدد الخلايا التائية المؤهلة مناعياً استعمال الأضداد أحادية النسيلة النوعية للخلايا التائية و المتممة لحل الخلايا التائية الناضجة. يمكن أن يقي نفاد الخلايا التائية في نقي العظم من داء الطعم حيال الثوي وهكذا تبطل الحاجة للاستمرار بالكبت المناعي. وعلى كل حال فهو يرتبط مع ازدياد حدوث فشل الانغراس و/ أو نكس الابيضاض. و يوحي ذلك بأن الخلايا التائية للمتبرع تملك دوراً في التخلص من الخلايا الابيضاضية (الطعم حيال الابيضاض). هناك بروتوكولات (Protocols) جديدة باستعمال النفاد غير التام والكبت المناعي البسيط قيد الاستقصاء حالياً لإيجاد توازن بين داء الطعم حيال الثوي، رفض الطعم ونكسة الابيضاض. لا تزال المحاولات لفصل التأثيرات المفيدة للطعم حيال الابيضاض من داء الطعم حيال الثوي تجريبية لكن النتائج مشجعة.

1- المجموعة منخفضة الاختطار:	2- المجموعة مرتفعة الاختطار:
المتلقي سلبي الڤيروس المضخم للخلايا ـ المتبرع سلبي الڤيروس المضخم للخلايا	المتلقي إيجابي الڤيروس المضخم للخلايا ± المتبرع إيجابي الڤيروس مضخم الخلايا
- التدبير:	**ـ التدبير:**
فقط منتجات الدم سلبية الڤيروس المضخم للخلايا في المتلقين سلبيي الڤيروس.	جانسيكلوڤير الاتقائي ± الجلوبولين المناعي القياسي أو فائق التمنيع للڤيروس المضخم للخلايا

(الشكل 8-11): استراتيجيات الاتقاء من الڤيروس المضخم للخلايا

تحدث عداوى جرثومية، فطرية وڤيروسية خطيرة برغم الإجراءات الهادفة لإنقاص الحدوث والوخامة. العدوى بالڤيروس المضخم للخلايا سبب شائع للوفاة. تشاهد بينات إعادة تفعيل الڤيروس المضخم للخلايا في 75٪ من المرضى الذين كانوا إيجابيي الڤيروس المضخم للخلايا قبل الزرع. يقسم المرضى إلى مجموعتين حسب اختطار عدوى الڤيروس المضخم للخلايا (الشكل 8-11).

استعملت عوامل النمو المأشوبة (العامل المنبه لمستعمرات البلاعم [G-CSF] العامل المنبه لمستعمرات المحببات البلاعم [GM-CSF] لتقصير فترة الاختطار بعد الزرع بتنبيه النضج السريع للعدلات. ومما يثير الاهتمام أنها قد تنقص أيضاً نسبة حدوث المضاعفات غير المعدية مثل: داء الطعم حيال الثوي.

8-5-4 النتائج:

تختلف نتائج زرع نقي العظم حسب استطبابات إنجاز الإجراء.

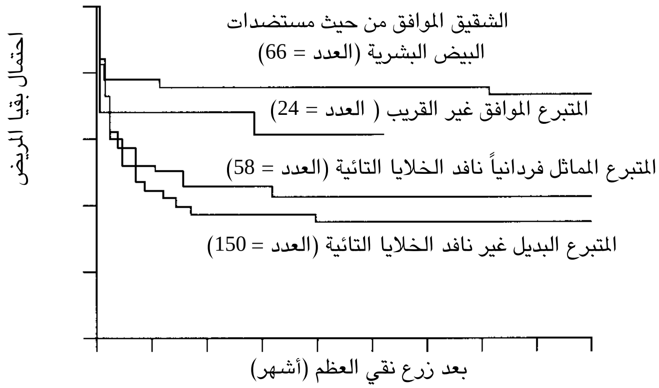
يموت الرضع المصابين بالعوز المناعي المشترك الوخيم قبل بلوغ سن السنتين ما لم يمكن زرع النقي. وبما أن أشقاء الرضع المصابين بالعوز المناعي المشترك الوخيم هم غالباً أصغر من أن يصبحوا متبرعين بنقي العظم، فقد تمت المحاولة

بالتطعيم بالنسيج غير المتطابق في الأصل، ولكنها فشلت دائماً تقريباً بسبب داء الطعم حيال الثوي. لا يزال الحصول على النتائج الأفضل عندما يستعمل النقي تام التوافق (الشكل 8-12) لكن نفاد الخلايا التائية قد حسن بشكل وصفي النتيجة لدى استعمال النقي جزئي التوافق. يرتبط المآل الجيد مع الزرع خلال الأشهر الستة الأولى من الحياة والمعالجة الملطفة لنقي المتلقي قبل الزرع لضمان الانغراس.

في فقر الدم اللاتنسجي، تكون البقيا طويلة الأمد التالية للزرع لحالات مختارة حوالي 50٪ مقارنة مع 5٪ فقط بدون الزرع. تكون البقيا أفضل في المرضى الأصغر سناً والمناسبين نسبياً في وقت الزرع.

إن نتائج المعالجة الكيميائية في الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد جيدة حالياً، ويستطيع أغلب المرضى الوصول إلى الهدأة رغم أن 60٪ أو ما يقارب ذلك يتم شفاؤهم بشكل تام (انظر الفصل السادس). يُعرض المرضى مرتفعي الاختطار (انظر الفصل السادس) حالياً لمعالجة ملطفة متبوعة بزرع نقي العظم. إن بقيا هذه المجموعة من المرضى والتي تملك مآلاً سيئاً فيما عدا ذلك، هي حوالي 70٪ حالياً لمدة عشر سنوات ويكون أغلب المرضى خالين من الأعراض. لا يزال توقيت الزرع نسبة إلى الهدأة هاماً.

توطدت تقنية زرع نقي العظم ذاتي المنشأ في الابيضاض في العديد من المراكز، رغم أن نكس الابيضاض لا يزال مشكلة. ويكتنف ذلك الحفظ بالبرودة (Cryopreservation) لنقي العظم المأخوذ من المريض خلال الهدأة. ثم يتم زرع النقي بعد أن يكون التشعيع الكامل للجسم قد استأصل الخلايا الابيضاضية المتبقية. هذه التقنية تمتلك ميزة التخلص من مشكلة داء الطعم حيال الثوي ولكنها محدودة حالياً بسبب أي خلايا ابيضاضية تبقى في النقي المحفوظ؛ وهناك أمل باستعمال الأضداد أحادية النسيلة النوعية للخلية الأرومية بشكل انتقائي لإفراغ النقي من الخلايا الخبيثة (ولكن ليس الخلايا الجذعية السوية) (انظر الفصل السابع).



(الشكل 8-12): احتمالات البقيا بعد زرع نقي العظم للعوز المناعي المشترك الوخيم حسب نمط متبرع نقي العظم

8-5-5 زرع الخلايا الجذعية للدم المحيطي:

إن المعرفة بأن الخلايا الجذعية متعددة القدرات يمكن نقلها من الدم المحيطي باستعمال العامل المنبه لمستعمرات البلاعم المأشوب، قد أدت لاستعمال الخلايا الجذعية بشكل متزايد كبديل لزرع نقي العظم. وقد أضحى هناك اهتمام كبير حالياً باستعمال دم الحبل السري كمصدر للخلايا الجذعية على ضوء سهولة التوفر والاحتمال بأن الخلايا الجذعية المشتقة من دم الحبل أسرع انغراساً. إن المزاعم بأن اختطار داء الطعم حيال الثوي ينقص أيضاً تنتظر الإثبات.

8-5-6 زرع الخلية الجذعية في الأمراض المناعية الذاتية:

بعد التقارير بشأن الهدأة طويلة الأمد لالتهاب المفاصل الروماتويدي في المرضى الذين يتلقون زرعاً خيفي المنشأ لنقي العظم بسبب فقر الدم اللاتنسجي المحرض بالدواء، يدرس زرع الخلايا الجذعية ذاتي المنشأ في الوقت الحاضر كمعالجة محتملة للداء المناعي الذاتي الوخيم، مثل: التهاب المفاصل الروماتويدي،

والذئبة الحمامية المجموعية. يكتنف هذا الإجراء فصل الجملة المناعية للمريض بهدف مسح الخلايا المسؤولة عن المناعة الذاتية. ويتلو ذلك تسريب الخلايا الجذعية ذاتية المنشأ لتشكيل تجمعات الجملة المناعية ثانية.وتبقى الاهتمامات النظرية المتعلقة بإعادة تسريب الخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً لأن الخلايا التائية لا يتم فصلها بشكل روتيني عن الخلايا الجذعية ذاتية المنشأ.

6-8 الزرع الغيري (الأجنبي) (Xenotransplantation):

يبدو أن الرفض فائق الحدة لا يزال حتى الآن حاجزاً لا يمكن التغلب عليه في الزرع بين الأنواع. ففي حالة الطعوم من الخنزير إلى الرئيسيات (Primates)، ينجم ذلك بسبب وجود أضداد الجلوبولين المناعي M مسبقة التشكل لجزيئات الخنزير الكربوهيدراتية. وهذه المشكلة قابلة للحل حالياً على سبيل الاحتمال باستراتيجيات علاجية جديدة متعددة ولكن هناك مشاكل رئيسية فيما يتعلق بالعواقب الأخلاقية والمعدية (اختطار الڤيروسات الخنزيرية القابلة للانتقال) المحيطة بعملية الزرع الأجنبي. كما أن المعالجة الكابتة للمناعة طويلة الأمد للمتلقي سوف تظل لازمة لأن الطعوم الخنزيرية تحرض استجابات شديدة للخلية التائية في الرئيسيات (Primates).

* قراءات للاستزادة:

Organ transplantation

- Dorhng A, Riesbeck K, Warrens A & Lechler R (1997) Clinical xenotransplantation of solid organs. *Lancet* 349, 867-71.
- Fishman JA & Rubin RH (1998) Infection in organ transplant recipients. *N. Eng. J. Med.* 338,1741-51.
- Grover FL, Fullerton DA, Zamora MR, et al. (1997) The past, present and future of lung transplantation. *Am. J. Surg.* 173,523-33.
- Hayry P, Myfiamiemi M, Calderon Ran-drez L, et al. (1997) Immunobiology and pathology of chronic rejection *Transplant. Proc.* 29, 77-8.
- Perico N & Remuzzi C (1997) Prevention of transplant rejection: current treatment guidelines and future developments. *Drugs* 54, 533-70.
- Ryan EA (1998) Pancreas transplants: for whom? *Lancet* 351,1072-3.
- Valantine HA & Schroeder JS (1995) Recent advances in cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.* 333, 660-1.
- Vazquez MA (1997) Southwestern Internal Medicine Conference. New advances in immunosuppressive therapy for renal transplantation. *Am. J. Med. Sci.* 314,415-35.

Bone marrow transplantation

- Asai O, Longo DL, Tian ZG, et al. (1998) Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. *J. Clin. Invest.* 101, 1835-42.
- Buckley RH, Schiff SE, Schif RI, et al. (1999) Haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe combined

immunodeficiency. *N. Engl. J. Med*. 340,508-16.
- Fisher A (1999) Thirty years of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med*. 340,559-61.
- Hehlmann R (1998) A chance of cure for every patient with chronic myeloid leukemia (Editorial). *N. Engl. J. Med*. 338,980-2.
- Ikehara S (1998) Bone marrow transplantation for autoimmune diseases. *Acta. Haematol*. 99,116-32.
- Ljungman P (1996) Cytomegalovirus infections in transplant patients (review). *Scand. J. Infect. Dis.* (Suppl.) 100, 59-63.
- Mavroudis D & Barrett J (1996) The graft-versus-leukaemia effect (review). *Curr. Opin. Haematol.* 3,423-9.
- Orlin JB & Ellis MH (1997) Transfusion associated graft-versus-host disease (review). *Curr. Opin. Haematol*. 4,442-8.
- Snowden JA, Kearney P, Kearney A, et al. (1998) Long term outcome of autoimmune disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arthritis Rheum.* 41,453-9.

Stem cell transplantation

- Nachbaur D, Fink-FM, Nussbaumer W, et al. (1997) CD34 + selected autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with poor-risk haematological malignancies and solid tumours. *Bone Marrow Transplant.* 20, 827-34.
- Trenschel R, Bernier M, Delforge A, et al. (1998) Myeloid and lymphoid recovery following allogeneic bone marrow transplantation: a comparative study between related, unrelated bone marrow and allogeneic peripheral stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma* 30, 325-52.
- Wicks I, Cooley H & Szer J (1997) Autologous haemopoietic stem cell transplantation -a possible cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis*

Rheum 40,1005-11.

Xenotransplantation

- Weiss RA (1998) Xenotransplantation-clinical review. *Br. Med. J.* 317, 931-4**.**

* الأسئلة :

1- أي من المجموعات التالية من المستضدات هامة فيما يتعلق بالتطعيم الكلوي الناجح:

أ ـ مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي

ب ـ مستضدات لويس للكريات الحمراء

ج ـ مستضدات ريسيوس للكريات الحمراء

د ـ المستضدات الجنسية (منتجات الكروموسومين X و Y)

هـ ـ مستضدات ABO للكريات الحمراء

2- مركب التوافق النسيجي الرئيسي البشري متوضع على الكروموسوم 17:

صحيح / خطأ

3- أي من العوامل التالية قد يشير إلى رفض الطعم الكلوي؟

أ ـ الحمى

ب ـ ازدياد مستوى الجلوبولين المناعي G المصلي

ج ـ الطعم المئلام

د ـ زيادة حجم البول

هـ ـ زيادة الكرياتينين

4- ترتبط عدوى الڤيروس المضخم للخلايا غالباً مع نوبة رفض للزرع الكلوي:

صحيح / خطأ

5- أي من الحالات التالية هي استطبابات مقبولة لزرع نقي العظم؟

أ ـ الابيضاض الحاد في الهدأة

ب ـ الابيضاض اللمفاوي المزمن

ج ـ العوز المناعي المشترك الوخيم

د ـ فقر الدم اللاتنسجي المحرض بالأدوية
هـ ـ الساركومة العظمية

6- إن عدم تطابق مستضدات البيض البشرية DR **(الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي) مضاد استطباب لتطعيم نقي العظم بدون نفاد الخلية التائية:**

صحيح/ خطأ

7- أي من التعابير التالية صحيح فيما يتعلق بداء الطعم حيال الثوي:

أ ـ يحدث في قلة فقط من المرضى الذين يتلقون طعم نقي العظم خيفي المنشأ
ب ـ قد يحدث بشكل بسيط بعد زرع نقي العظم بين الأشقاء المتماثلين من ناحية مستضدات البيض البشرية
ج ـ قد يحدث تالياً لنقل الدم غير المشعع في الرضع المصابين بالعوز المناعي المشترك الوخيم
د ـ قابل للوقاية بنفاد الخلايا التائية من نقي عظم المتبرع
هـ ـ يكتنف إكلينيكياً الجلد، الكبد والأمعاء

8- لا يحتاج المتلقين من الرئيسات (Primate) للزرع الأجنبي علاجاً كابتاً للمناعة:

صحيح/ خطأ

9- قد يؤدي زرع نقي العظم خيفي المنشأ إلى الهدأة طويلة الأمد لالتهاب المفاصل الروماتويدي:

صحيح/ خطأ

10- أي من التعابير التالية صحيح فيما يتعلق بالاستنشاء المناعي والدموي التالي لزرع نقي العظم؟

أ ـ معدل شفاء المحببات أسرع من اللمفاويات

ب ـ تعود وظيفة الخلية التائية إلى السواء بعد 6-12 أسبوعا من الزرع

ج ـ قد يتأخر شفاء وظيفة الخلية البائية

د ـ السرعة الكلية للشفاء المناعي أبطأ في متلقي نقي عظم غير متطابق من حيث مستضدات البيض البشرية

هـ ـ الاستنشاء المناعي متأخر في المتلقين الذين يتطور لديهم داء الطعم حيال الثوي الوخيم

الفصل التاسع

أمراض الكلية

Diseases of th kidney

1-9 مقدمة:

يتضمن المرض الكلوي الضرر الذي يصيب الكبيبات، النبيبات أو النسيج الخلالي. تُكتنف المكونات المناعية في أغلب حالات التضرر الكبيبي (التهاب كبيبات الكلى Glomerulonephritis) وفي بعض أشكال إصابة النبيبات الكلوية والنسيج الخلالي (التهاب الكلية النبيبي الخلالي) رغم أن الآلية الدقيقة ليست واضحة دائماً. بشكل عام، فإن الأضداد (وجملها المؤثرة مثل المتممة والمفصصة) أكثر أهمية من الآليات الخلوية في إمراض التهاب الكلية (الإطار 9-1). وعلى كل حال، فإن بعض الأنماط الشائعة لالتهاب كبيبات الكلى (مثل: الداء ذو التغيرات الصغرى) وأشكال عديدة من الداء النبيبي الخلالي لا تملك أساساً مناعياً واضحاً.

إن علم المصطلحات لالتهاب كبيبات الكلى مشوِش بسبب وجود ثلاثة تصنيفات وصفية قيد الاستعمال المتزامن لعدة سنوات ولكن لا يوجد واحد منها مقنع لوحده. فهناك تصنيف إكلينيكي يصف الطرازات الأكثر شيوعاً من حيث التجلي، والتصنيف المورفولوجي المبني على أساس موجودات المجهر الضوئي والإلكتروني، والتصنيف المناعي المبني على الآلية المناعية المفترضة للضرر الكلوي. ولسوء الحظ فليست هناك علاقة وثيقة بين هذه التصانيف الثلاثة.

(الإطار 9-1) الطرق التي قد تحرض الأضداد بواسطتها الضرر

* قد تتفاعل الأضداد بشكل مباشر مع الغشاء القاعدي الكبيبي أو النبيبي
* قد تشكل الأضداد مركبات مناعية مع المستضدات والتي تتوضع لاحقاً في الكلية
* قد ترتبط المستضدات مع، أو تحتجز في الغشاء القاعدي الكبيبي وتتفاعل مع الأضداد لاحقاً
* قد تحرض الأضداد حدثية التهابية وعائية تسبب الضرر للضفيرة الوعائية للكبيبة

2-9 المتلازمات الإكلينيكية:

يمكن التعرف على متلازمات إكلينيكية متعددة، ولكن مع تراكب جدير بالاعتبار.

يتميز التهاب الكلية الحاد بالحدوث المفاجئ للبيلة الدموية، البيلة البروتينية، فرط الضغط وقلة البول.

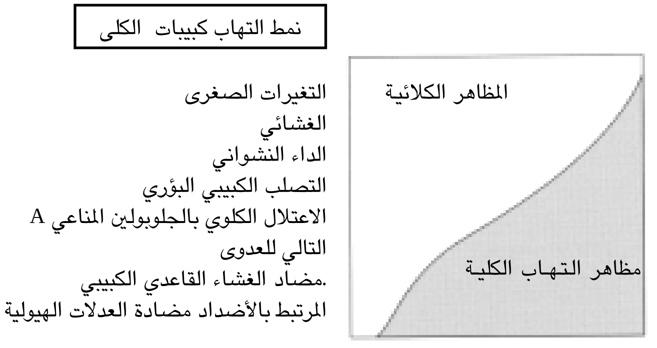
البيلة البروتينية الثابتة: يوجد مقدار صغير من البروتين (لغاية 300 مليجرام/ يوم) موجودة بشكل سوي في البول، المقادير التي تتجاوز ذلك معتد بها من الناحية الباثولوجية. تحدث البيلة البروتينية في كل الأمراض الكلوية على الأغلب وفي بعض الاضطرابات الفيزيولوجية مثل البيلة البروتينية الوضعية والجهدية. إن كمية الفقد البروتيني غير معزوة إلى وخامة المرض الكلوي. تكتشف البيلة البروتينية صدفة غالباً عندما يتم فحص البول لسبب آخر.

تعرف المتلازمة الكلائية بنقص ألبومين الدم والوذمة الناجمة عن البيلة البروتينية الوخيمة (عادة أكثر من 3.5 جرام/ يوم). وذلك يكون التجلي الشائع لالتهاب كبيبات الكلى في الأطفال.

قد تكون البيلة الدموية الراجعة التجلي الأول للداء الكلوي أو خارج الكلوي. وهي قد تكون عيانية أو مجهرية. تحتاج البيلة الدموية (Hematuria) مجهولة المنشأ لاستقصاءات بولية لاستبعاد مكان النزف في السبل البولية العليا والسفلى.

قد يكون الفشل الكلوي حاداً أو مزمناً. الفشل الكلوي الحاد عبارة عن فترة من اعتلال مفاجئ وخيم لوظيفة الكلية، يحرض عادة ببعض الأذيات الوعائية أو الالتهابية. قد يكون الفشل الكلوي المزمن النتيجة النهائية لأي اضطراب يخرب البنية الكلوية السوية. ورغم وجود أسباب عديدة، فإن 30-50٪ من الحالات تنجم عن نمط ما من التهاب كبيبات الكلى.

هناك علاقة ضعيفة بين الصورة الإكلينيكية والمورفولوجيا المستبطنة. يمكن أن يظهر نمط نوعي من التهاب كبيبات الكلى مظاهر إكلينيكية مختلفة في مرضى مختلفين أو حتى في نفس المريض في أوقات مختلفة (الشكل 9-1). لا يمكن أن يوضع التشخيص القطعي الموصل لمآل ما إلا بواسطة الخزعة الكلوية.

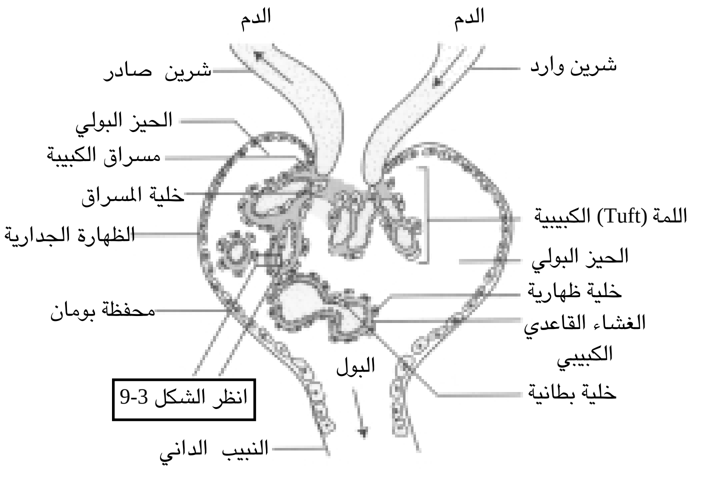


(الشكل 9-1): التراكب بين مظاهر التهاب الكلية والمظاهر الكلائية لأشكال متنوعة من الداء الكبيبي

3-9 البنية الكبيبية السوية:

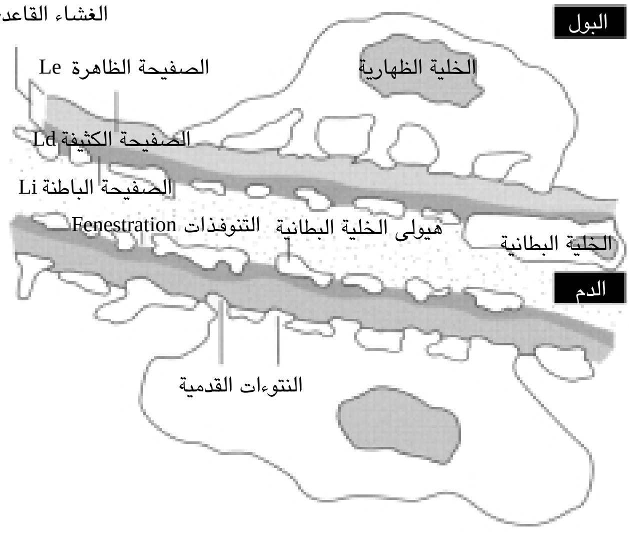
الكبيبة عبارة عن ضفيرة شعيرية فريدة، مغذاة بشرين وارد وتنزح بواسطة شرين صادر، مدعومة بسويقة (Stalk) تدعى مسراق الكبيبة (Mesangium) (الشكل 9-2). وحالما يدخل الشرين الوارد الكبيبة يتفرع إلى عرى شعيرية متعددة. يعمل جدار العروة الشعيرية (الشكل 9-3) كمرشح كبيبي ويتألف من ثلاثة أنماط خلوية: البطانة الوعائية، الخلايا البطانية والغشاء القاعدي الكبيبي بينهما.

لا توفر البطانة الشعيرية حاجزاً تشريحياً لمرور الجزيئات. تشكل هيولى الخلايا البطانية طبقة رقيقة مثقبة بتنوفذات (Fenestrations) ذات أقطار أكبر بكثير من الجزيئات الكبيرة في البلازما. تسمح هذه الفتحات للدم الشعيري بالتماس المباشر مع الغشاء القاعدي الكبيبي.



(الشكل 9-2): البنية الكبيبية السوية

يبدو الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM) متجانساً بالمجهر الضوئي، لكن الصور المجهرية الإلكترونية تسمح بتمييز ثلاثة طبقات (الشكل 9-3): صفيحة كثيفة مركزية ((Lumina densa-(Ld) تحتوي بشكل رئيسي الكولاجين من النمط الرابع، صفيحة باطنة أقل كثافة (Li)- (Lamina rara interna) على الطرف البطاني، وصفيحة ظاهرة (Le) - (Lamina rara externa) على الطرف الظهاري. وهذه الصفيحات مكونة من جزيئات مشحونة سلبياً بشدة والتي تسهم في الترشيح المعتمد على الشحنة الذي يحفظ بروتينات البلازما في الحالة السوية.



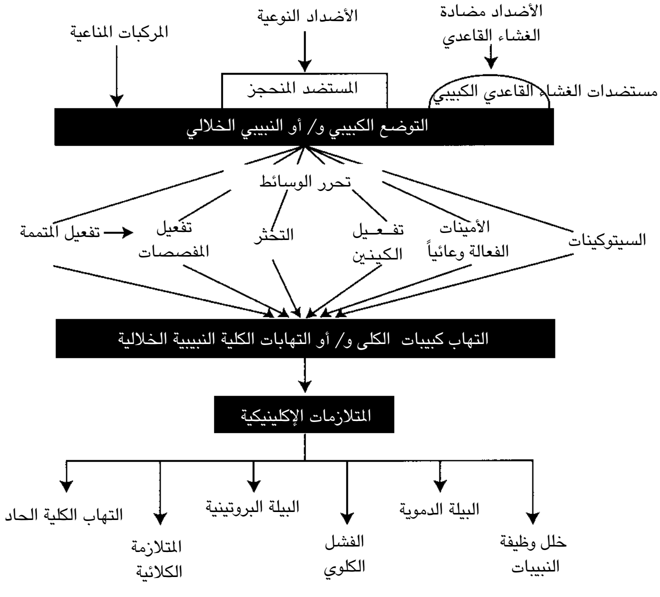
(الشكل 9-3): مقطع عبر عروة شعيرية سوية (انظر النص للإيضاح)

تكون الخـلايا الظهـارية أو الخــلايا الرجــلاء (Podocytes) مـرتبـة حـول الشـعيـرات (الشكل 9-3) وتملك كل خلية نتـوءات قـدميـة مـتـعددة تتشـابك وتكون منطمـرة بشكل جـزئي في الصـفيـحـة الظاهرة للغشـاء القـاعدي الكبـيبي. الخـلايا الظهارية هي خلايا بلعمية.

يكون مسـراق الكبيبة (Mesangium) وهو اللب المركزي للنسيج في الكبيبة مصنوعاً من خلايا مسـراقية مفصولة بمطرس ممتد. تستطيع الناحية المسراقية أن تلتـقط وتتـخلص من الجزيئـات الكبـيرة، وخـاصـة المركبـات المناعـية. ينزح المطرس المسراقي بشكل مطلق إلى اللمف الكلوي.

4-9 التصنيف الهيستولوجي لالتهاب كبيبات الكلى:

تتكون الكبيبات من ثلاثة أنماط خلوية رئيسية : مسراقية، بطانية وظهارية. وقد يزداد أي أو كل هذه الخلايا عددياً استجابة للإصابة. ولذلك فإن تعبير التهاب كبيبات الكلى يجب تأهيله (الجدول 9-1) بتعريف أنماط الخلايا المتأثرة وفيما إذا كان جزء أو كل الكبيبة قد تضرر. يعتمد التصنيف على المجهر الضوئي، المجهر الإلكتروني والكيمياء الهيستولوجية المناعية.



(الشكل 9-4): الآليات الامراضية المناعية المكتنفة في المتلازمات الإكلينيكية لالتهاب الكلية

(الجدول 9-1): بعض التعابير الوصفية المستعملة في التصنيف المورفولوجي لالتهاب الكلية

مدى الضرر	
ـ منتشر	يكتنف كل الكبيبات
ـ بؤري	يكتنف بعض الكبيبات فقط
ـ قطعي	يكتنف جزءاً من كبيبة ما بينما تبدو بقية الكبيبة سوية
التغيرات الخلوية	
ـ تكاثرية	ازدياد أعداد الخلايا ضمن اللمة الكبيبية. توجد مجموعات فرعية يكون التكاثر فيها مقتصراً بشكل مسيطر على نمط خلوي معين.
ـ غشائية	ثخانة الجدار الشعيري الكبيبي بترسبات شاذة على المنظر الظهاري للغشاء القاعدي
ـ غشائية تكاثرية	تكاثر الخلايا إضافة إلى تسمك الجدار الشعيري الكبيبي
ـ الأهلة	تكاثر خلايا ظهارية جدارية (التكاثر خارج الشعيري)

9-5 التهاب كبيبات الكلى:

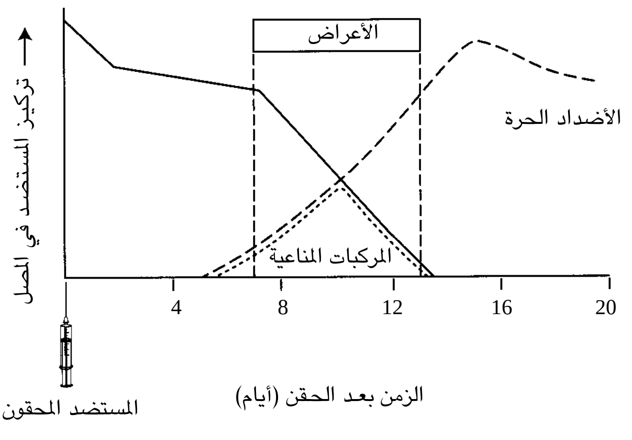
تعتمد البينات الدالة على أن التهابات كبيبات الكلى البشرية هي اضطرابات مناعية بشكل كبير على التجارب الحيوانية. وعلى الأقل هناك آليتين معروفتين بتحريض التهاب كبيبات الكلى في الحيوانات:

1- ترسب مركبات المستضد ـ الضد الجائلة ضمن الكبيبات: التهاب الكلية بالمركب المناعي.

2- تفاعل الأضداد الجائلة مع مستضدات هي أصلاً جزء من الغشاء القاعدي الكبيبي. وعلى سبيل المثال: التهاب الكلية بمضادة الغشاء القاعدي الكبيبي. أو مع مستضدات تم اصطيادها هناك (الشكل 9-4).

1-5-9 التهاب الكلية الحاد بالمركب المناعي:

إن حقنة وريدية مفردة من بروتين غريب في أرنب يسبب التهاب الأوعية، التهاب المفاصل، التهاب القلب والتهاب كبيبات الكلى بعد حوالي عشرة أيام (مرض المصل ذو الحقنة الواحدة) (الشكل 9-5). ويحدث ذلك عندما تبقى كمية المستضد الجائل أكبر من الأضداد النوعية من الجلوبولين المناعي G الناتجة استجابة للمنبه (انظر الفصل الأول)، تكون المركبات المناعية الصغيرة المتشكلة ذوابة ولكنها تُحتجز في الأغشية الشعيرية، وخاصة في الكلية. يظهر فحص التألق المناعي للكلية ترسبات للمستضد المحقون، أضداداً نوعية و مكونات للمتممة بتوزع حبيبي (أكتل متخبط Lumpy bumpy) على طول الغشاء القاعدي الكبيبي. تكون الإصابة الكلوية ناجمة عن تجاذب و تراكم المفصصات في الكبيبات وتحرر الوسائط الالتهابية.



(الشكل 9-5): تشكيل المركب المناعي في مرض المصل الحاد

الطور الأعراضي عابر عادة ويختفي مع الشفاء التام لأن كلا المركبات الذوابة أو الثابتة يتم تصفيتها خلال 2-4 أسابيع.

(الحالة 9-1) التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات:

أدخل صبي يبلغ من العمر تسع سنوات إلى المستشفى بحالة إسعافية من تورم الوجه، العينين والجذع. شكى الطفل قبل أسبوع من التهاب الحلق. لدى الفحص كان مصاباً بحمى بسيطة (الحرارة 37.5°م)، و فرط الضغط (الضغط الدموي 170/110). كانت هناك وذمة محيطة بالحجاج وفي الصفن. أظهر البول لديه وجود بيلة بروتينية، بيلة دموية واسطوانات الكريات الحمراء. كان مصاباً بفقر الدم (الهيموجلوبين 107 جرام/ لتر) مع سواء تعداد الكريات البيضاء والتفريقي. نمى في مسحة الحلق نبيتاً سوياً لكن أضداد مستضدات العقديات كانت موجودة بعيار مرتفع: كان عيار ضد الحالة العقدية O 1600 وحدة دولية/ مل (السوي أقل من 300 وحدة دولية/ مل)، عيار مضاد الهيالورينيداز 2048/1، وعيار مضاد ديوكسي ريبونيكلياز B 1360/1. أظهرت دراسات المتممة المصلية المجراة بعد ثلاثة أيام من الدخول انخفاضاً شديداً لمكون المتممة الثالث (0.10 جرام/لتر، المدى السوي 0.8-1.40) مع سواء مكون المتممة الرابع (0.23 جرام/ لتر، المدى السوي 0.2-0.4). كانت تصفية الكرياتينين لديه 46 مل/ دقيقة، ألبومين المصل 29 جرام/ لتر وإطراح البروتين البولي 1.5 جرام يومياً.

كانت هذه الموجودات نموذجية لالتهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات ولذلك لم تجر الخزعة الكلوية. وكما كان متوقعاً، فإن المتممة المصلية لديه عادت إلى السواء خلال أربعة أسابيع، وترافقت مع اختفاء البيلة البروتينية وفرط الضغط، رغم ثبات كمية صغيرة من البيلة الدموية المجهرية. المآل جيد. في هذه الحالة كان هناك مظهر غير معتاد وهو درجة فرط الضغط.

9-5-2 التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للعدوى:

يشاهد التهاب كبيبات الكلى التالي للعدوى في ثلاثة ظروف إكلينيكية (الإطار 9-2).

نادراً ما يشاهد التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات حالياً في البلدان المتطورة. وهو في العادة مرض الأطفال واليافعين، ولكن قد يصاب البالغون. تسبق أكثر من 90٪ من الحالات بعدوى العقديات للحلق أو الجلد. يتجلى

المرضى بشكل نموذجي بالتهاب الكلية الحاد بعد 7-12 يوما من عدوى الحلق أو بعد ثلاثة أسابيع من عدوى الجلد. يعتمد التشخيص على الزرع المكروبيولوجي السابق، وازدياد عيارات أضداد العقديات ومستوى عامل المتممة الثالث المصلي المنخفض. رغم أن عيار ضد الحالة العقدية مرتفع في أغلب الحالات التي تتلو عدوى الحلق، لكنه من الموجودات الأقل ملازمة بعد عدوى الجلد. لا يتم العثور على البينة الأكيدة لعدوى العقديات إلا في ثلث المرضى المصابين بالتهاب كبيبات الكلى الحاد. إن التهاب كبيبات الكلى التالي للعدوى أكثر شيوعاً بحوالي عشر مرات في البلدان النامية مع كون الكائنات الحية الطفيلية (الملاريا، داء الفيلاريات) والڤيروسية (التهاب الكبد B و C) عوامل سببية هامة.

يشاهد التهاب كبيبات الكلى التالي للعدوى في البالغين بشكل متزايد في البالغين منقوصي المناعة وفي المسنين. ويتم ربطه بشكل متواتر مع العداوى الجرثومية للعقديات وسلبيات الجرام، وغالباً في مقرات متعددة.

قد يكون القدوم الإكلينيكي مخاتلاً ولا يوضع التشخيص إلا بعد أن توحي الخزعة الكلوية بالسبب المعدي. وعلى عكس الداء التالي للعقديات، فإن التكاثر الكبيبي المخرب يثبت غالباً والمآل سيئ.

(الإطار 9-2) قد يتجلى التهاب كبيبات الكلى مرتبطاً مع العداوى:

* بشكل التهاب كبيبات الكلى التقليدي، التالي للعقديات في الأشخاص الفتيان (الحالة 9-1)
* شكل تطور مخاتل في الأفراد منقوصي المناعة
* بشكل مضاعفة للعداوى الوخيمة في مرضى البلدان النامية

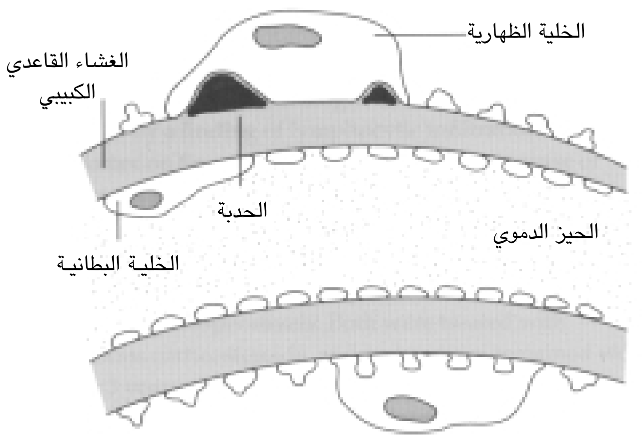
تعتمد المظاهر الهيستولوجية على توقيت الخزعة. يتصف التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات بوجود ترسبات كثيفة إلكترونياً (حدبات Humps) على الجانب الظهاري من الغشاء القاعدي الكبيبي (الشكل 9-6): وتمثل هذه الترسبات المبعثرة للجلوبولين المناعي G ومكون المتممة الثالث الذي يتم العثور عليه

بالتألق المناعي على طول الضفيرة الشعيرية في مقرات تتوافق مع الحدبات. هناك أيضاً تكاثراً منتشراً للخلايا البطانية والمسراقية وارتشاحاً للمفصصة في الكبيبة.

ترتبط شدف مستضدية من ذراري محدثة لالتهاب الكلية من العقديات إلى الغشاء القاعدي الكبيبي، وهكذا تحصر الأضداد النوعية في هذا المقر. بعد 4-6 أسابيع تصبح الآفة الهيستولوجية معدلة.

المظاهر الإكلينيكية والمناعية لهذه الحالة مشابهة لالتهاب الكلية الحاد (بالحقنة الواحدة) بالمركب المناعي في الأرانب. يكون مكون المتممة الثالث المصلي منقوصاً بشكل ملحوظ في الطور الباكر، مع عودة تدريجية للسواء خلال 6-10 أسابيع في الحالات غير المضاعفة. يوحي المكون الثالث للمتممة المنخفض بشكل ثابت بعد الأسبوع الثاني عشر بوجود تشخيص بديل (انظر القسم 9-6-2) و(الحالة 9-3).

إن مآل التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات جيد في الأطفال وأسوأ في البالغين. يتعافى كل الأطفال الذين هم قبل سن المدرسة على الأغلب ويتطور في أقل من 1٪ التهاب كبيبات الكلى الهلالي.



(الشكل 9-6): الحدبات المميزة المشاهدة في التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات. وهي ترسبات موضعة، فوق غشائية، كثيفة إلكترونياً يتم العثور عليها في أشكال متعددة من التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للعدوى

6-9 التهاب كبيبات الكلى المزمن:

يعتقد بأن التهاب الكلية بالمركب المناعي يسهم في أغلبية حالات التهاب الكلى البشرية. وعلى كل حال، فليست كل المركبات المناعية مسببة للضرر، بل إنها يتم العثور عليها بشكل متناوب بمستويات منخفضة في الأشخاص الأصحاء. يجب أن تنطبق معايير معينة على المركبات لاعتبارها ذات علاقة بإمراض الأمراض الكلوية (الجدول 9-2). وعلى كل حال، ففي الممارسة العملية يعتمد تشخيص التهاب الكلية بالمركب المناعي على موجودات التألق المناعي فقط المشابهة لتلك الموجودات في النماذج التجريبية لداء المركب المناعي.

(الجدول 9-2): المعايير الداعمة للسببيات المتوسطة بالمركب المناعي لالتهاب كبيبات الكلى

1- المركبات المناعية موجودة في مقر الضرر النسيجي
2- المكون المستضدي للمركب المناعي قابل للتمييز
3- ينتج إزالة المركبات المناعية تحسناً إكلينيكياً

إن إمراض التهاب الكلية بالمركب المناعي مميز بشكل جيد. عندما تعطى الأرانب حقناً وريدية متكررة من بروتين غريب، يتطور لدى البعض التهاب كبيبات كلى مزمن مترقي. يعتمد الضرر على إنتاج حالة من فرط المستضد بعد كل حقنة، مما يسبب إشباع الأضداد الحرة و يولد حملاً من المركبات المناعية. إذا فشل الحيوان في تشكيل أي أضداد أو أبدى بدلاً من ذلك استجابة خِلطية قوية تتخلص بشكل سريع من المستضد، فإنه لا يتطور لديه التهاب كبيبات الكلى. تنتج الحيوانات المتأثرة أضداداً مرسبة، قليلة الألفة والتي تكون ضعيفة في التخلص من المستضد. وحتى في المنتجين الجيدين للأضداد يتطور لديهم التهاب الكلية إذا تم زيادة جرعة المستضد المتكررة للحفاظ على فرط المستضد.

إن أسباب الداء المزمن بالمركب المناعي في البشر غير مفهومة بشكل كامل،

ولكن المقارنة مع هذا النموذج التجريبي توحي ببعض الأوضاع النوعية التي قد تحدث فيها (الإطار 9-3) و (الشكل 9-7).

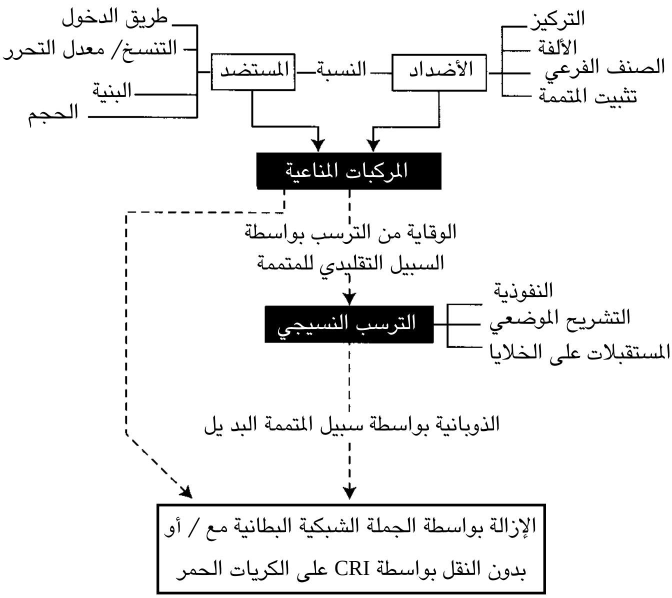
عُرضت أمثلة على التعرض الثابت للمستضد الذي يؤدي إلى التهاب الكلية بالمركب المناعي في الجدول (9-3). المصدر الأكثر تمييزاً للتعرض المطول للمستضد هو العدوى المزمنة.

تنجم الاختلافات في استجابات الثوي عن الاختلافات الجينية. تتواجد ارتباطات بين أشكال متنوعة من التهاب كبيبات الكلى وأنماط معينة من مستضدات البيض البشرية مما قد يعكس حالات العوز الجزئي المرتبط لمكونات المتممة الرابع C4 والثاني C2. يبدو العديد من المرضى المصابين بعيوب موروثة في المتممة (انظر الفصل الثالث) معرضين بشكل مفرط لداء المركب المناعي (بما في ذلك التهاب الكلية). إن فعالية السبيل التقليدي للمتممة هامة في الوقاية من تشكيل مركبات مناعية ضخمة غير ذوابة. بينما يكون السبيل البديل معنياً بتمزيق المركبات الضخمة غير الذوابة. قد يتسبب فشل أي من هذه الوظائف في ترسبات المركبات المناعية (الشكل 9-8). بشكل متناقض فإن المتممة تحصن من داء المركب المناعي وكذلك هي وسيط في الضرر النسيجي المتوسط بالمركب المناعي.

الجملة الشبكية البطانية (Reticulo-endothelial system;RES) آلية رئيسية لتصفية المركبات (انظر الشكلين 9-7و 9-8 وكذلك انظر الشكل 1-21). وينطبق ذلك أيضاً على مسراق الكبيبة الكلوية. تبدو المركبات المزعجة إكلينيكياً ذات حجم متوسط (الشكل 9-9). تترسب المركبات الأضخم التي تتشكل لدى ازدياد إما الضد أو المستضد بشكل رئيسي في مسراق الكبيبة أو لدرجة أقل بين البطانة والغشاء القاعدي.

(الإطار 9-3) **الأوضاع التجريبية التي تميل لداء المركب المناعي:**

* يثبت التعرض للمستضد (الجدول 9-3)
* يصنع الثوي استجابة شاذة.
* العوامل الموضعية، مثل مستقبلات مكون المتممة الثالث أو تغيرات النفوذية، التي تعزز ترسبات المركبات الجائلة
* تصنع المركبات بشكل أقل ذوباناً



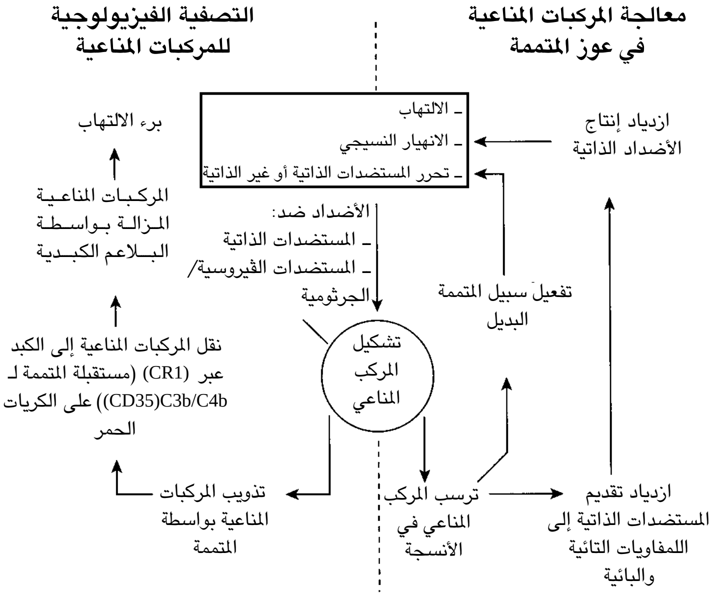
(الشكل 9-7): العوامل المؤثرة على تطور داء المركب المناعي

(الجدول 9-3): أمثلة على التهابات الكلية بالمركب المناعي في البشر

	المستضد*	الداء المرتبط**
	مستضدات خارجية	
الڤيروسات	ڤيروس التهاب الكبد B	التهاب الكبد B التهاب الشرايين العقدي
	ڤيروس التهاب الكبد C	وجــود الجلوبولينات البــردية في الدم المختلط الأساسي
	الڤيروس المضخم للخلايا	التهاب كبيبات الكلى
الجراثيم	العقدية	التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات
	العقدية الخضراء	التهاب الشغاف الجرثومي
	العنقودية	التهاب الكلية التحويلي
	المتفطرة الجذامية	الجذام الجذامي
الطفيليات	المتصورة الوبالية	الاعتلال الكلوي بالملاريا الربع
	البلهارسيا المنسونية	التهاب الكلية بالبلهارسيات
	المقوسة المنسلية	التهاب الكلية بالمقوسات
الأدوية	بنسلامين الذهب	الاعتلال الكلوي المحرض بالأدوية
	المصل الغريب	مرض المصل
	مستضدات داخلية	
المستضدات الذاتية	المستضدات النووية	الذئبة الحمامية الجهازية
	مستضدات النبيبات الكلوية	الاعتلال الكلوي الغشائي
	الجلوبولين المناعي G	وجود الجلوبولينات البردية في الدم
مستضدات الورم		تكون الورم

** في العديد من الاضطرابات ذات المظاهر الموحية بترسبات المركب المناعي، لم يتم اتهام مستضد نوعي*

*** مع أنه تم كشف المركبات المناعية في هذه الحالات، قد تسهم آليات أخرى في التضرر النسيجي*



(الشكل 9-8): معالجة المركبات المناعية في عوز المتممة

قد تكتنف عوامل موضعية أيضاً في الضرر الكلوي. وبينما ينجم بعض الضرر الكبيبي عن ترسب المركبات الجائلة فإن أشكالاً أخرى من التهاب كبيبات الكلى تنجم عن تشكل المركبات في موضعها. يمكن أن تحتجز المستضدات المشحونة، مثل الليكتينات (Lectins) أو منتجات جرثومية معينة بشكل كهربائي ساكن في الغشاء القاعدي الكبيبي أو المسراق الكبيبي ومن ثم تجذب الأضداد والتفاعلات المناعية. وعلى سبيل المثال، فإن الدنا يرتبط إلى جدار الوعاء وقد تسبب توضع الأضداد المضادة للدنا في ذلك الموضع.

يوضع تشخيص التهاب الكلية بالمركب المناعي دائماً تقريباً بواسطة التألق المناعي المباشر أو بالتلوين بالبيروكسيداز المناعي للخزعات الكلوية. قد تترسب الجلوبولينات المناعية والمتممة في الغشاء القاعدي الكبيبي، النسيج الخلالي والأوعية الدموية وكذلك في الكبيبات. إن النمط غير المنتظم، المتقطع الحبيبي أو الأكتل المتخبط (Lumpy bumpy) من الترسبات وصفي للمركبات المناعية. قد تكون

التوضعات بشكل رئيسي في الغشاء القاعدي الكبيبي أو محصورة في مسراق الكبيبة (الشكل 9-10).

(الحالة 9-2) التهاب كبيبات الكلية الغشائي:

ظهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 38 عاماً بتاريخ مرضي مدته ثلاثة أشهر من تورم متناوب في الكاحلين والوجه. لم تكن هناك أعراض بولية ولا تاريخ عائلي للداء الكلوي. لدى الفحص كان المريض شاحباً ونحيلاً مع وذمة الكاحل وكان ضغط الدم لديه 80/130. أظهرت الاستقصاءات سواء الهيموجلوبين وكذلك تعداد الكريات البيض وكانت سرعة تثفل الكريات الحمراء 32 ملمتر/ساعة، كانت اليوريا الدموية 9.1 ملي مول/لتر (المدى السوي 2.5-7.5)، ألبومين المصل 26 جرام/لتر مع فقد بروتيني بولي بمقدار 7.8 جرام/يومياً وتصفية كرياتينين 106 مل/ دقيقة. كانت الجلوبولينات المناعية المصلية M و A، وكذلك مستويات مكونات المتممة الثالث والرابع كلها سوية، لكن الجلوبولين المناعي G كان منخفضاً 5.1 جرام / لتر (المدى السوي 7.2-19). لم تُكشف الأضداد المضادة للنوى ولا المستضد السطحي لالتهاب الكبد Bكما لم يكن عيار مضاد الحالة العقدية O مرتفعاً. لم تكن هناك سلاسل خفيفة حرة في البول.

أُجريت خزعة كلوية لمعرفة سبب المتلازمة الكلائية لديه والتي أظهرت عدم وجود ازدياد واضح في الخلوية. وعلى كل حال، أظهر الغشاء القاعدي لكل الكبب تسمكاً ملحوظاً ولكن موحداً مع حسكات (Spikes) متعددة تحت الظهارية. أظهر التألق المناعي ترسبات حبيبية للجلوبولين المناعي G ومكون المتممة الثالث على طول جدر الأوعية الكبيبية. كانت المظاهر في الخزعة نموذجية لالتهاب كبيبات الكلى الغشائي (الشكل 9-9). لم تُعط أية معالجة نوعية. بعد سنة واحدة كان المريض لا أعراضياً ولكن لا زالت لديه بيلة بروتينية وخيمة لا انتقائية بمقدار 14 جرام/ يوم.

9-6-1 التهاب كبيبات الكلى الغشائي:

يقدم حوالي 80٪ من المرضى المصابين بالتهاب كبيبات الكلى الغشائي بمتلازمة كلائية واضحة، ويقدم الباقون بفرط ضغط الدم، وبيلة بروتينية ضعيفة

الانتقاء أو بيلة دموية مجهرية تكتشف بفحص البول الروتيني. قد يحدث التهاب كبيبات الكلية الغشائي في أي عمر وتكون ذروة الحدوث في البالغين بأعمار تتراوح من 30-50 سنة. الآفة الوصفية هي التسمك الموحد للغشاء القاعدي الكبيبي بدون تكاثر الخلايا. تصيب الآفة بشكل متعمم كل كبيبة لكن درجة التسمك الغشائي لا ترتبط بوخامة البيلة البروتينية.

يمكن بالاستعانة بالمقاطع الرقيقة وملونات الفضة إظهار أن التسمك الغشائي منتج بشكل رئيسي عن الترسبات تحت الظهارية للمركبات المناعية، المتلوة بالتشكل الثانوي للبروزات (الحسكات Spikes) لمادة الغشاء القاعدي بين الترسبات (انظر الشكل 9-9). تكون الترسبات حبيبية بشكل وصفي وقد تحتوي مكون المتممة الثالث، الجلوبولين المناعي A ، M وكذلك G.

إن 80٪ من حالات التهاب كبيبات الكلى الغشائي مجهولة السبب أو أولية: لم يعثر على المستضد المسبب مطلقاً. على كل فإن الـ 20٪ الباقية تكون ثانوية لمرض آخر أو للأدوية. الأسباب الأكثر أهمية هي الأدوية (الذهب ـ البنسلامين Penicillamine ـ كابتوبريل Captopril)، العداوى (التهاب الكبد B أو C)، الذئبة الحمامية المجموعية أو سرطانة القصبات، الثدي، القولون أو الكلية. وحوالي 10٪ من المرضى المصابين بالاعتلال الكلوي الغشائي تكون لديهم خباثة مستبطنة. يفترض بأن الاعتلال الكلوي ناجم إما عن التفاعلية المتصالبة المستضدية بين الورم وبين مستضد كلوي مجهول أو توضع المستضدات الورمية في الكبيبة المتلو بتشكل المركبات المناعية.

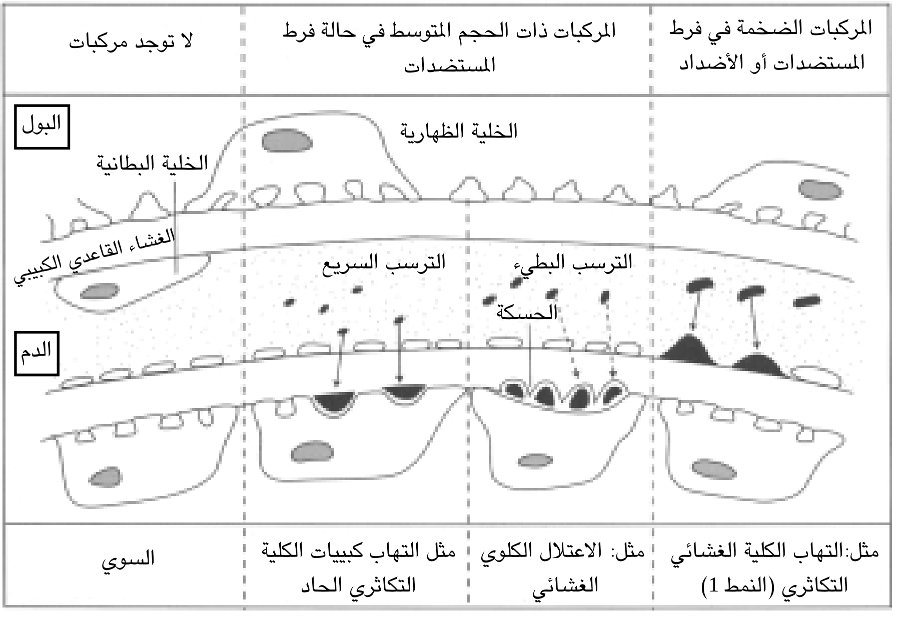
هناك بينات معتبرة تشير إلى أن إمراض اعتلال الكلية الغشائي متواسط مناعياً (الإطار9-4) هناك بينة متزايدة بأن المركبات تتشكل في موضعها في الحيز تحت الظهاري تالياً لاحتجاز المستضد هناك. وهذا قد يفسر لماذا تكون مستويات المتممة المصلية سوية دائماً ولماذا لا يعثر على المركبات المناعية الجائلة.

(الإطار 9-4): البينات الدالة على أن اعتلال الكلية الغشائي هو داء متواسط مناعياً

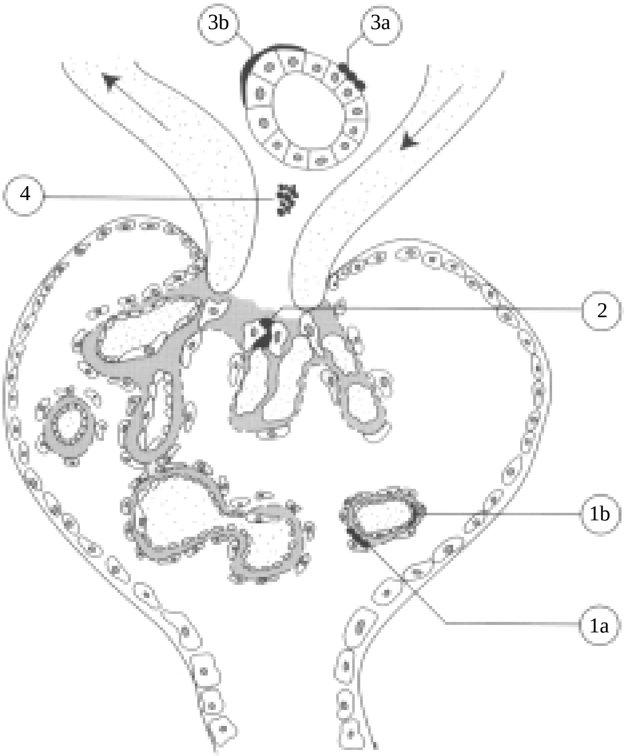
* الصورة الهستولوجية المناعية تشبه التهاب الكلية حسب هيمان (Heymann)، وهو نموذج تجريبي محرض في الجرذان بالتمنيع بالمستضدات الذاتية النبيبية الكلوية
* الارتباط المستمنع القوي مع HLA-DR3 (القوقازيين) أو DR2 (اليابانيين)
* وجود الجلوبولين المناعي G، مكون المتممة الثالث والرابع في الكلية المصابة بالداء
* يستجيب للأدوية المضادة للالتهاب/ الكابتة للمناعة مثل الكورتيكوستيرويدات/ الأزاثيوبرين

يسهم التهاب كبيبات الكلى الغشائي في 25٪ من حالات المتلازمة الكلائية (Nephrotic syndrome) في البالغين. إن مآل الداء مجهول السبب مختلف: يتعرض ثلث المرضى للهدأة العفوية للبيلة البروتينية مع بقيا طويلة الأمد ممتازة، يكون لدى الثلث الآخر بيلة بروتينية ثابتة؛ ويتطور الثلث الأخير إلى الفشل الكلوي، خلال سنتين من التشخيص.

إن معالجة اعتلال الكلية الغشائي مجهول السبب مثار جدل وتُستبقى عادة لأولئك المرضى الذين يظهرون بينات قطعية على التدهور الكلوي. إن الإفراغ البولي للجلوبولين المكروي بيتا 2 واصم على فعالية المرض وقد يميز أولئك المرضى المحتمل تعرضهم للتدهور بشكل قاسٍ. أظهرت التجارب ذات الشواهد في هؤلاء المرضى أن البريدنيزولون لوحده عديم الفائدة لكن الستيرويدات لإضافة للكلورامبوسيل قد تكون محصنة. أبدى السيكلوسبورين أيضاً نتائج واعدة.



(الشكل 9-9): مقرات ترسب المركب المناعي في البشر. يؤثر حجم المركبات و معدلات ترسبها على المورفولوجيا الكلوية النهائية



(الشكل 9-10): تمثيل بياني للتلوين المناعي الهيستولوجي المباشر للخزعات الكلوية. قد تكون المركبات المناعية موجودة كترسبات أو تكدسات حبيبية في العرى الوعائية الكبيبية (1أ)، مسراق الكبيبة (2)، الغشاء القاعدي النبيبي (3أ) أو النسيج الخلالي (4) التلون الخطي نمطي للأضداد التي تتفاعل مع المستضدات الموجودة في الأغشية القاعدية الكبيبية (1ب) أو النبيبية (3 ب).

(الحالة 9-3) التهاب كبيبات الكلى الغشائي التكاثري ـ النمط II:

كان صبي يبلغ من العمر 13 عاماً بصحة جيدة لغاية أربعة أسابيع قبل دخوله المستشفى، حيث تطور لديه سعال، وذمة حول الحجاج، تورم الكاحل، صداع وانزعاج في أعلى البطن. كان المريض محموماً عند دخوله المستشفى مع وذمة في الوجه والكاحل؛ كما كان هناك ضخامة عقد لمفية متعممة سطحية، مع أصوات برانية (Adventitial) متعددة في الرئتين و فرط ضغط (ضغط الدم 110/140) كان الهيموجلوبين لديه 72 جرام/لتر مع سواء تعداد الكريات البيضاء وكانت سرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) 137 ملمتر/ساعة. كانت اليوريا الدموية لديه مرتفعة (27.5 ملي مول/لتر) مع بيكربونات مصلية منخفضة (13.6ملي مول/لتر) وكذلك ألبومين المصل (19 جرام/ لتر). كانت تصفية الكرياتينين لديه 45 مليلتر/ دقيقة/متر مربع مع فقد بروتيني بولي بمقدار 6.7 جرام/يوم. كان مستوى المتممة الحالة للدم الكلية (CH50) المصلي لديه منخفضاً (14وحدة/ مل. المدى السوي 25-45)، و كذلك مستوى مكون المتممة الثالث لديه (0.2 جرام/ لتر. المدى السوي. 0.8-1.4)، أما مستوى مكون المتممة الرابع فقد كان سوياً (0.3 جرام/ لتر. المدى السوي 0.2-0.4) أظهرت أشعة الصدر السينية عتامات دائرية متعددة في كلتا الرئتين. افترض أن هذه العتامات كانت من منشأ معدي وعولجت بالأموكسيسيللين والفلوكلوكساسيللين مع برء الموجودات الشعاعية.

إن ارتباط مكون المتممة الثالث المنخفض مع التهاب كبيبات الكلى الحاد يوحي بأن التشخيص الأكثر احتمالاً هو الداء الحاد التالي للعقديات (انظر الحالة 9-1)، رغم عدم عزل العقديات كما أن أضداد العقديات لم تكن مرتفعة. خلال الأسابيع الثلاثة التالية انخفضت يوريا الدم لديه لكن البيلة البروتينية وفرط الضغط ثبتا.

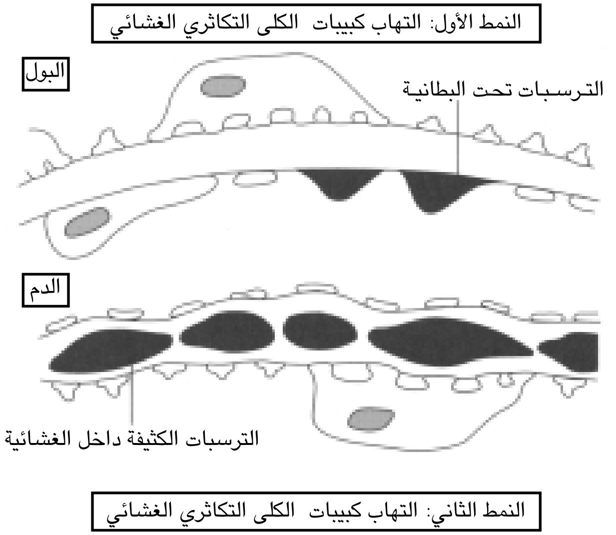
بعد ثلاثة أشهر شعر بالتحسن لكن كان لا يزال لديه بيلة بروتينية شديدة مع انخفاض ألبومين المصل (22 جرام/لتر، المدى السوي 35-50) والمثير للدهشة أن مستويات المتممة الحالة للدم الكلية (CH50) ومكون المتممة الثالث في المصل كانت لا تزال منخفضة بمقدار 18وحدة/ مل و 0.4 جرام/ لتر بالترتيب. لم يكن هذا النمط متماشياً مع التشخيص الموضوع مما أوحى استمرار تفعيل المتممة عن طريق السبيل البديل إما بسبب بعض العوامل المفعلة الجائلة أو بسبب عيب تنظيمي ناجم عن غياب المثبطات I أو H (انظر الفصل الأول). وعلى كل حال، فإن المستويات المصلية لـ I و H كانت سوية. أظهر الرحلان الكهربائي للمصل والبلازما الطازجين وجود نتائج انهيار مكون المتممة الثالث وكان مصله قادراً على تعطيل مكون المتممة الثالث في المصل السوي بسبب وجود عامل مكون المتممة الثالث الكلوي (C3 nephritic factor).

يظهر عامل مكون المتممة الثالث الكلوي ارتباطاً قوياً مع التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي، ولكن ليس مع التهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات. ولأن هذه الحالة تملك مآلاً مختلفاً فقد أجريت خزعة كلوية والتي أظهرت 11 كبيبة كلها مصابة بالتورم مع تكاثر الخلايا المسراقية، البطانية والظهارية. أظهرت العرى الشعيرية لدى فحصها بالمجهر الإلكتروني تسمكاً في الغشاء القاعدي مع ترسبات كثيفة إلكترونياً ضمن الغشاء القاعدي الكبيبي (الشكل 9-11). لدى الفحص بالتألق المناعي كانت هناك ترسبات كثيفة من مكون المتممة الثالث في الغشاء القاعدي الكبيبي بدون تلون الجلوبولينات المناعية. إن هذه المظاهر مجتمعة إضافة إلى العثور على عامل مكون المتممة الثالث الكلوي وصفية لالتهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي مع الترسبات الكثيفة داخل الغشائية (النمط الثاني من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي). تم البدء بالمعالجة بالبريدنيزولون بالتناوب اليومي، رغم أن هذا الداء يبدي دائماً تقريباً تطوراً بطيئاً إلى الفشل الكلوي المزمن.

2-6-9 التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي (التهاب كبيبات الكلى الشعيري المسراقي):

التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي أحد أكثر أمراض الكبيبات وخامة في مرحلتي الطفولة المتأخرة و اليفع. يتواجد على الأقل نمطين مميزين من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي (الشكل 9-11) و (الجدول 9-4)، رغم أن الاختلافات لا يمكن كشفها إلا بالمجهر الإلكتروني أو تقنيات التألق المناعي.

يملك ثلثي المرضى ترسبات كثيفة إلكترونياً في المسراق و في الحيز تحت البطاني ـ النمط الأول من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي. تظهر الهيستولوجيا المناعية احتواء هذه الترسبات على الجلوبولين المناعي G، الجلوبولين المناعي M، مكون المتممة الرابع و الثالث ومكون المتممة الأول q. لا تبدي مستويات مكون المتممة الثالث المصلي طرزاً ثابتاً وعندما يتضح تفعيل المتممة فإن السبيل التقليدي أو البديل أو كلاهما قد يكون مكتنفاً.



(الشكل 9-11): التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي. يمكن تمييز نمطين رئيسيين بالاعتماد على ما إذا كانت الترسبات تحت بطانية (النمط الأول) أو داخل غشائية (النمط الثاني)

توجد الترسبات في الثلث الباقي ضمن الغشاء القاعدي الكبيبي كما في (الحالة 9-3). معطية مظهراً مشابهاً للشريط (Ribbon-like) النمط الثاني من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي (داء الترسبات الكثيفة) (الشكل 9-11). في هذا المرض (النمط الثاني من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي) هناك تثبيت استثنائي غالباً لمكون المتممة الثالث على طول حافة المادة المترسبة الكثيفة في مسراق الكبيبة وفي الغشاء القاعدي الكبيبي. تكون مستويات مكون المتممة الثالث المصلية منخفضة، مع سواء مستويات مكونات المتممة الأول q والرابع، مما يشير إلى أن تفعيل المتممة يحدث عبر السبيل البديل. يملك كل المرضى المصابون بالنمط الثاني من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي عامل مكون المتممة الثالث الكلوي (C3NeF) الجائل. وهو ضد ذاتي من صنف الجلوبولين المناعي G يرتبط مع كونفرتاز مكون المتممة الثالث للسبيل البديل (انظر الشكل 9-19) لتخليق مركب إنزيمي ثابت مقاوم للانهيار. وكنتيجة يتم شطر المزيد من مكون المتممة الثالث إلى مكون المتممة الثالث b وتستمر هذه العروة الارتجاعية الإيجابية إلى حين استهلاك أغلب المكون الثالث للمتممة في المصل.

إن دور عامل مكون المتممة الثالث الكلوي في التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي غير واضح: فوجوده لا يعزى للحالة الإكلينيكية للمريض أو إلى المآل، وكذلك فإن بعض المرضى الذين يملكون العامل المكون للمتممة الثالث الكلوي لا يتطور لديهم التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي. يمكن نقل عامل مكون المتممة الثالث الكلوي عبر المشيمة ويسبب نقصاً عابراً للمتممة في الدم في الوليد. وعلى كل حال، لا يتطور المرض الكلوي في هؤلاء الأطفال مما يوحي أن عامل مكون المتممة الثالث الكلوي هو واصمة لالتهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي أكثر من كونه سبباً للضرر الكلوي. هناك ارتباط قوي بين النمط الثاني من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي وبين الحثل الشحمي الجزئي (Partial lipodystrophy) وهي حالة تتميز بفقد الدهن تحت الجلد من النصف العلوي من الجسم.

يُظْهر هذان النمطان من التهاب كبيبات الكلى اختلافات إكلينيكية معتدة (الجدول 9-4). جربت أنماط مختلفة من المعالجة في كلا شكلي التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي، مع بينات بسيطة على التحسن. إن معدل البقيا الكلية لمدة عشر سنوات لالتهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي بدون التفريق بين الأنماط

الفرعية هو حوالي 50٪. المآل أسوأ في المرضى الذين يكون لديهم متلازمة كلائية ثابتة أو فرط الضغط أو انخفاضاً بدئياً في معدل التصفية الكبيبية. الزرع ناجح عادة، رغم أن النمط الثاني من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي ينكس هيستولوجياً في كل الطعوم تقريباً (انظر الجدول 9-8).

(الجدول 9-4): مقارنة بين النمط الأول والنمط الثاني من التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي

المظهر	النمط الأول	النمط الثاني
نوبة التهاب الكلية الحاد	غير شائع	شائع
المتلازمة الكلائية	شائع	شائع
مستوى مكون المتممة الثالث المصلي	سوي أو ناقص	ناقص
الارتباط الجيني	ليس مع مستضدات البيض البشرية HLA	مستضد البيض البشرية B7 -
الارتباط الإكلينيكي	التهاب الكبد C، الخباثة	الحثل الشحمي الجزئي
النكس بعد زرع الكلية	متواتر	ثابت

9-6-3 الذئبة الحمامية المجموعية:

يحدث التهاب كبيبات الكلى الإكلينيكي في حوالي 50٪ من حالات الذئبة الحمامية المجموعية في وقت ما، لكن البينات الهيستولوجية على الاكتناف الكلوي قابلة للكشف في كل المرضى تقريباً، حتى في حال غياب البيلة البروتينية. الآفة الهيستولوجية الأكثر شيوعاً هي التهاب الكلية التكاثري المنتشر (60٪ من التهاب الكلية الذئبي)، لكن الداء الموضع 10٪، التهاب الكلية الغشائي 15٪ والآفات المسراقية 15٪ تحدث أيضاً. المظاهر الإكلينيكية لالتهاب الكلية الذئبي ترتبط مع طرز ووخامة الآفة الكبيبية.

المآل في الذئبة الحمامية المجموعية ليس كئيباً كما كان يعتقد في وقت من

الأوقات. إن معدل البقيا لمدة خمس سنوات في كل أشكال المرض تتجاوز 90٪ وحتى في المرضى المصابين بالتهاب الكلية الذئبي المثبت فإن البقيا قد تحسنت من أقل من 10٪ قبل حوالي 25 سنة إلى حوالي 80٪ حالياً. يبقى السبب الرئيسي للمراضة التهاب الكلية الذئبي. المرضى المصابون بالمرحلة النهائية من الفشل الكلوي بسبب الذئبة الحمامية المجموعية هم مرشحون ممتازون للزرع الكلوي. إن فعالية الداء بعد الزرع فرادية وغير متواترة، ونكس التهاب الكلية الذئبي نادر.

الأسباب الرئيسية للوفاة هي الداء الوعائي الوخيم والإنتان. تحدث العدوى الكاسحة بشكل نموذجي في المرضى المعالجين بجرعات مرتفعة من الستيرويدات والأدوية الأخرى الكابتة للمناعة. وفيما تنقص المعالجة المحرضة العدوانية الداء الكلوي، فإنها تزيد الاستعداد للعدوى (الفصل الثالث). ينجم الكثير من التحسن في المآل عن الاستعمال الأكثر تحفظاً للكورتيكوستيرويدات وعن استعمال الأزاثيوبرين والسيكلوفوسفاميد كأدوية مستبقية للستيرويدات. إن تبديل البلازما لإزالة المركبات المناعية الجائلة كانت مخيبة للآمال.

4-6-9 التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع:

يصف التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع مجموعة من الأمراض ذات إصابة كبيبية عدوانية قد تكون متعذرة العكس إذا لم تعالج باكراً. الآفة الباثولوجية المعتادة هي التهاب كبيبات الكلى الهلالي. التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع ليس كياناً مفرداً لكنه يملك سببيات متعددة تكتنف آليات ممراضة متعددة. يستقر المرضى ضمن مجموعات رئيسية ثلاث واسعة اعتماداً على الموجودات المناعية كما يبدو في (الجدول 9-12). المآل وخيم بشكل خاص عندما تكتنف أكثر من 70٪ من الكبيبات، هناك أهلة كفافية منتشرة وهناك قلة بول (Oliguria) مطولة.

(الحالة 9-4) التهاب كبيبات الكلى بمضاد الغشاء القاعدي الكبيبي:

ظهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 55 عاماً بتاريخ مرضي مدته ثلاثة أسابيع من الدعث، الغثيان، الحمى والارتعاد (Shivering) ورغم عدم وجود أعراض بولية، فإن تحليل عينة من منتصف التبول أظهر وجود بيلة دموية مجهرية.لم يكن هناك سعال أو نفث دموي ولم يكن هناك تاريخ عائلي للداء الكلوي أو فرط الضغط. لدى الفحص كان المريض محموماً بدرجة بسيطة لكن لم يكن هناك أية آفات وعائية، وذمة أو فرط الضغط. لم يظهر تنظير المثانة وفحص الكلية بفائق الصوت أي سبب للبيلة الدموية لديه. على مدى الأسبوع التالي ارتفعت اليوريا الدموية لديه بشكل ثابت من 10 إلى 23 ملي مول/لتر (المدى السوي 2.5-7.5) وكرياتينين المصل من 164 إلى 515 ميكرو مول/لتر (المدى السوي 60-120) وكان الهيموجلوبين لديه 89 جرام/لتر وكان تعداد الكريات البيضاء $10.4 \times (10)^9$ لتر وكان التعداد التفريقي سوياً. احتوى البول لديه اسطوانات الكريات الحمراء وأصبح مصاباً بقلة البول بشكل سريع. لم تكن الأضداد المضادة للنوى، بما في ذلك الأضداد المضادة للدنا قابلة للكشف وكانت مستويات مكون المتممة الثالث والرابع سوية.

احتوت عينة خزعة الكلية سبع كبيبات: أظهرت أربعة منها التهاب كبيبات الكلى البؤري الناخر مع أهلة ظهارية لكن الثلاثة الباقية كانت سوية. وبالتألق المناعي كان هناك تلوناً خطياً بالجلوبولين المناعي Gعلى طول الغشاء القاعدي الشعيري الكبيبي. احتوى مصل المريض أضداداً للغشاء القاعدي الكبيبي (انظر الفصل التاسع عشر). لذلك كان التشخيص التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع بسبب أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي. ورغم إصابته بقلة البول فقد عولج بجرعات كبيرة من البريدنيزولون وسيكلوفوسفاميد، وخضع لتبديل بلازما يومياً لمدة أسبوعين، إلى أن أصبحت الأضداد المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي غير قابلة للكشف. على كل حال فقد فشلت وظيفة الكلية في أن تشفى: أوقفت المعالجة السامة للخلايا وتم البدء بالديال الدموي.

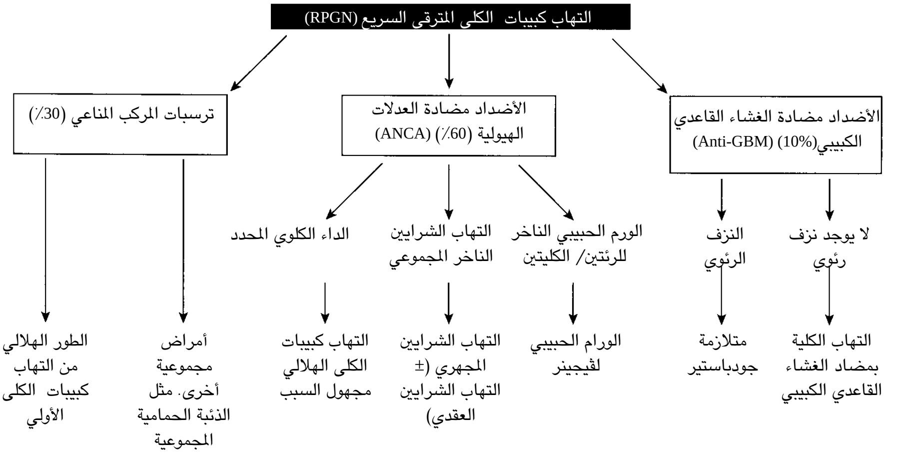
5-6-9 الداء المضاد للغشاء القاعدي الكبيبي:

يسـهم التـهاب كبيبات الكلى الحاد المتوسط بالأضداد المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي في حوالي 1-2٪ من كل حالات التهاب كبيبات الكلى. التهاب كبيبات الكلى بمضادة الغشاء القاعدي الكبيبي أكثر شيوعاً في الرجال وفي هؤلاء الذين يمتلكون مستضدات البيض البشرية HLA-DR2. يتجلى المرضى بالتهاب الكلية منفرداً أو بشكل أكثر شيوعاً بالتهاب كبيبات الكلى والنزف الرئوي، ويدعى هذا الاشتراك بمتلازمة جودباستير (Goodpasture's syndrome) وعلى كل حال، فإن التهاب الكلية المترقي السريع والنزف الرئوي قد يحدث في اضطرابات أخرى متعددة الأجهزة مثل الذئبة الحمامية المجموعية أو الورام الحبيبي لڤيجينر وهكذا فإن اشتراك الاكتناف الكلوي والرئوي ليس مرادفاً لداء مضاد الغشاء القاعدي الكبيبي.

المستضد الهدفي هو سلسلة ألفا 3 من النمط الرابع للكولاجين، وهو مقوم رئيسي من الغشاء القاعدي الكبيبي. ينجم الضرر الرئوي عن أضداد لمستضدات مشتركة لكلا الغشائين القاعد يين السنخي والكبيبي. في متلازمة جودباستير تسبق الأعراض التنفسية غالباً الداء الكلوي بسنة واحدة أو أكثر. يكون نفث الدم (Hemoptysis) المؤدي لفقر الدم مظهراً مميزاً، و يحوي البلغم بشكل نمطي البلاعم المثقلة بالهيموسيدرين. تظهر خزعات الرئة نزفاً داخل الأسناخ والتهاب أسناخ ناخر.

هناك بينات مقنعة على أن الأضداد مضادة الغشاء القاعدي الكبيبي مسؤولة عن التهاب الكلية (الإطار 9-5).

رغم أن السبب مجهول، فإن الداء بمضاد الغشاء القاعدي الكبيبي يتلو عداوى السبل التنفسية العلوية في 20-60٪ من الحالات، أو التعرض لهيدروكربونات معينة. قد تسبب هذه العوامل ضرر الغشاء القاعدي السنخي، تولد مستضدات جديدة وفعولة (Potent) قادرة على تنبيه إنتاج الأضداد الذاتية. وبشكل بديل قد يتفاعل العامل المسؤول (مثل: ڤيروس ما) بشكل متصالب مع مستضدات الغشاء القاعدي. يرتبط النزف الرئوي في داء مضاد الغشاء القاعدي الكبيبي بشكل قوي مع تدخين السجائر.



(الشكل 9-12): التصنيف الإكلينيكي والمناعي لالتهاب كبيبات الكلى المترقي السريع

المعالجة المختارة هي المعالجة العدوانية الكابتة للمناعة، وعادة الستيرويدات الوريدية مشتركة مع السيكلوفوسفاميد، مقترنة مع فصادة البلازما المكثفة (الإطار 9-6). قد تقود المعالجة الفورية إلى الشفاء الطويل الأمد لكن لا يتوقع تحسن وظيفة الكلية في المرضى المصابين بانقطاع البول المتوطد أو عندما تكتنف الأهلة حوالي 85٪ من الكبيبات. الاختطار الرئيسي على الحياة في مثل هذه الظروف هو النزف الرئوي الجسيم. وبينما يكون الزرع الكلوي ناجحاً، فإن التهاب الكلية قد ينكس إذا كانت الأضداد لا تزال موجودة لذلك يجب تأخير الزرع إلى أن تصبح الأضداد المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي غير قابلة للكشف.

(الإطار 9-5): البينات الدالة على أن الأضداد مضادة الغشاء القاعدي الكبيبي ممراضة

* تعكس ترسبات الجلوبولين المناعي G الخطية ارتباط محددات مستضدية منتظمة الفواصل وليس ترسبات بشكل مركبات مناعية

* يمكن للجلوبولين المناعي G المشطوف (Eluted) من كلى المرضى المصابين بالتهاب الكلية بمضاد الغشاء القاعدي الكبيبي أن يسبب ضرراً كبيباً مماثلاً عندما يحقن في القرود

* يمكن أن ينكس التهاب الكلية بمضاد الغشاء القاعدي الكبيبي بسرعة في طعم كلوي خيفي إذا أجري الزرع بينما لا تزال الأضداد المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي موجودة

(الإطار 9-6): أهداف المعالجة في داء مضاد الغشاء القاعدي الكبيبي

* إزالة الأضداد المضادة للغشاء القاعدي الكبيبي من الدوران قبل حصول الضرر العضوي متعذر العكس

* كبت تخليق المزيد من الأضداد

* الحد من المزيد من التعرض للمحرضات البيئية

(الحالة 9-5) التهاب كبيبات الكلى الهلالي الناخر المرتبط بالأضداد مضادة العدلات الهيولية:

ظهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 64 عاماً بتاريخ مرضي مدته شهر واحد من الغثيان والدعث وتاريخ مدته أسبوع واحد من أعراض مشابهة للنزلة الوافدة، نوافض وقيء. قبل ثمانية أسابيع وبينما كان في عطلة تطور لدى المريض لدغ حشرات منعدي حول كاحله الأيسر وعولج بالإريثروميسين. لم يكن لديه أعراضاً بولية أو مفصلية ولم يكن هناك تاريخ عائلي للمرض الكلوي. لدى الفحص كان المريض شاحباً مع وذمة منطبعة بسيطة في كلا الكاحلين وكان الضغط الدموي لديه 90/170.

أظهر تحليل عينة من منتصف التبول وجود بيلة بروتينية (+3) مع بيلة دموية مجهرية واسطوانات حبيبية. كان الهيموجلوبين لديه 92 جرام/لتر مع تعداد الكريات البيضاء بمقدار 17.7 x (10)⁹ لتر و كانت سرعة تثفل الكريات الحمراء 122 ملمتر/ساعة. كانت اليوريا الدموية لديه 42.6 ملي مول/لتر (المدى السوي 7.5-2.5) وكرياتينين المصل 1094 ميكرومول/لتر (المدى السوي 60-120) لم تكن طفيليات الملاريا ولا المستضد السطحي لالتهاب الكبد B قابلة للكشف في دمه. خلال الساعات الاثنتين والسبعين التالية انخفض النتاج البولي لديه إلى 30 مل يومياً مع المزيد من الازدياد في اليوريا الدموية وكرياتينين المصل.

أظهر فحص فائق الصوت كليتين متضخمتين في الجانبين بدون وجود بينات على الانسداد. كانت مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية سوية لكن مستويات مكون المتممة الثالث (1.56جرام/لتر) و مكون المتممة الرابع (0.46جرام/لتر) كانت مرتفعة. لم يكن هناك بارابروتينات في الدم و لم يكن هناك سلاسل خفيفة أحادية النسيلة حرة في بوله. كانت الأضداد المضادة للنوى، المضادة للدنا مزدوج الطاق، والمضادة للغشاء القاعدي الكبيبي سلبية كلها. وعلى كل حال، فقد حوى مصل المريض أضداد الجلوبولين المناعي G التي تفاعلت بشكل قوي مع المستضدات الهيولية للعدلات المثبتة بالكحول، منتجاً نمطاً حبيبياً مميزاً للأضداد المضادة للعدلات الهيولية المعهودة (cANCA). أظهر المزيد من التحليل أضداداً لإنزيم في العدلات يسمى سيرين بروتيناز 3 (PR3) بواسطة المقايسة الامتصاصية المناعية للإنزيم المرتبط (ELISA) (انظر الفصل التاسع عشر).

أجريت خزعة كلوية لإثبات سبب التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع. حوت عينة الخزعة ثلاثين كبيبة: كان ثلثها متصلباً بشكل كامل وأظهر كل ما تبقى من الكبيبات ما عدا واحدة التهاب كبيبات الكلى الهلالي الناخر. شوهدت الأهلة الخلوية مع نخر اللمات (Tufts) الشامل في أغلب الكبيبات. كان التشخيص التهاب كبيبات الكلى الهلالي الناخر المرتبط بالأضداد مضادة العدلات الهيولية.

عولج المريض بالسيكلوفوسفاميد النبضي (500 مليجرام/متر مربع) والميثيل بريدنيزولون النبضي (1 جرام يومياً لمدة ثلاثة أيام)، تلاه 60 مليجرام من البريدنيزولون يومياً. واحتاج للديال الصفاقي للأيام الاثنتي عشرة التالية إلى أن تحسنت الوظيفة الكلوية لديه. أخرج المريض من المستشفى على معالجة مداومة من البريدنيزولون بمقدار 40 مليجرام يومياً مع السيكلوفوسفاميد الوريدي النبضي بفواصل شهرية. استمر المريض بالنظام العلاجي إلى أن أصبحت الأضداد المضادة للعدلات الهيولية المعهودة لديه سلبية، ثم تم تغيير المعالجة إلى البريدنيزولون الفموي والأزاثيوبرين.

9-6-6 التهاب كبيبات الكلى المرتبط بالأضداد المضادة للعدلات الهيولية:

إن أضداد الجلوبولين المناعي G المصلية المتفاعلة مع المكونات الهيولية للعدلات والوحيدات هي واصم للورام الحبيبي لڤيجينر الفعال (الفصل الحادي عشر) ويعكس فعالية الداء. هناك طرزين هامين إكلينيكياً من تفاعلية الأضداد المضادة للعدلات الهيولية(ANCA): التلون الهيولي المتعمم (النمطي cANCA) والطرز المحيط بالنواة (pANCA) تتفاعل أغلب مصول الأضداد المضادة للعدلات الهيولية المعهودة (cANCA) مع سيرين بروتيناز يدعى بروتيناز 3 (PR3)، بينما تتفاعل أغلب مصول الأضداد المضادة للعدلات الهيولية المحيطة بالنواة (pANCA) مع بيروكسيداز نقيي (Myeloperoxidase:MPO) هناك طرز آخر يرتبط مع مرض المعي الالتهابي، خاصة التهاب القولون التقرحي. تتفاعل بعض المصول إيجابية الأضداد المضادة للعدلات الهيولية المعهودة cANCA/ الأضداد المضادة للعدلات الهيولية المحيطة بالنواة pANCA مع مستضدات هيولية أخرى عدا البروتيناز 3/ البيروكسيداز النقيي.

إن العيارات المرتفعة من الأضداد المضادة للعدلات الهيولية قابلة للكشف بشكل عام أثناء الداء الفعال وقد يسبق ارتفاع الأضداد النكس. وعلى كل حال، فليس من الواضح ما إذا كانت الأضداد المضادة للعدلات الهيولية ممراضة رغم أن الأضداد المضادة للعدلات الهيولية (ANCA) تفعل في المختبر العدلات المبرمجة وتتفاعل مع الخلايا البطانية التي تعبر البروتيناز 3 على أغشيتها الخلوية.

عادة تتراوح أعمار المرضى المصابين بالتهاب كبيبات الكلى المرتبط بالأضداد المضادة للعدلات الهيولية من 40-70 سنة، ويملك أغلبهم مرضاً مشابهاً للنزلة الوافدة مع آلام المفاصل وآلام العضلات قبل بضعة أيام أو أسابيع قبل حدوث الداء الكلوي أو التهاب الأوعية. يشاهد طيف من التهاب الأوعية، يتراوح من الداء المحدود في الكلية في حوالي ربع الحالات إلى حدثية التهابية وعائية مجموعية مع اكتناف رئوي في حوالي نصف المرضى. التهاب كبيبات الكلى المرتبط بالأضداد المضادة للعدلات الهيولية هو الشكل الأكثر شيوعاً حالياً من التهاب كبيبات الكلى المترقي السريع أو الهلالي.وكما في (الحالة 9-5)، تتميز الآفة الكلوية بعدم وجود ترسبات أو بترسبات قليلة للجلوبولينات المناعية أو المتممة في الكلية (ما

يدعى التهاب كبيبات الكلى القليل مناعياً) وبالنخر وتشكيل الأهلة.

يمضي أكثر من 75٪ من المرضى المصابين بالتهاب كبيبات الكلى المرتبط بالأضداد المضادة للعدلات الهيولية إلى الهدأة بعد الكبت المناعي العدواني رغم أن 30-50٪ ينكسون خلال سنتين ويحتاجون لمزيد من العلاج. يمكن استعمال تبديل البلازما في المرضى المصابين بالنزف الرئوي المهدد للحياة. إن بقيا المرضى العام حوالي 75٪ لمدة سنة واحدة و حوالي 60٪ لمدة خمس سنوات. تنجم الوفيات الباكرة عادة عن النزف الرئوي أو العداوى الانتهازية.

9-6-7 أشكال أخرى من التهاب كبيبات الكلى:

تتلو أشكال أخرى من التهاب كبيبات الكلى عادة عداوى السبيل التنفسي. وعلى عكس التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات، فإن هذه الأنماط من التهاب كبيبات الكلى تكتنف ترسبات مسراقية من الجلوبولين المناعي A.

(الحالة 9-6) الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A

ظهرت الحالة في صبي يبلغ من العمر 14عاماً بتاريخ مرضي مدته ثمانية عشر أسبوعاً من بيلة دموية متناوبة غير مؤلمة، تحدث عادة بعد التمرين الشاق، ولكن بدون عسر تبول أو ازدياد تواتر التبول. كان لديه أيضاً نوبات متكررة من النزلة الوافدة والتهابات الحلق وكان يظن أن البيلة الدموية تزداد في تلك الأوقات. لدى الفحص، بدا المريض صحيحاً، كان الضغط الدموي لديه 75/120 أظهر تحليل البول بيلة دموية مجهرية (+3) وأثراً من البروتين. كان التصوير الوريدي للجهاز البولي، تصوير المثانة التبولي وتنظير المثانة كلها سوية . كما كان الهيموجلوبين لديه، وتعداد الكريات البيضاء، واليوريا الدموية وتصفية الكرياتينين كلها سوية؛ كان الإطراح البولي للبروتين 0.95 جرام/ يومياً. كانت الجلوبولينات المناعية، المتممة الحالة للدم الكلية (CH50)، مكونات المتممة الرابع والثالث كانت كلها ضمن الحدود السوية. على ضوء مدة البيلة الدموية، تم إجراء خزعة كلوية. كانت هناك اثنتي عشرة كبيبة: أظهرت كلها ازدياداً منتشراً في الخلايا المسراقية مع تسمك المطرس. أظهر فحص التألق المناعي للخزعة ترسبات مسراقية للجلوبولين المناعي A ومكون المتممة الثالث. وكانت هذه المظاهر وصفية لاعتلال الكلية بالجلوبولين المناعي A.

8-6-9 الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A:

الاعتــلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A (ترسـبـات الجلوبولين المناعي A المسراقية أو داء برجر) هو الشكل الأكثر شيوعاً من التهابات كبيبات الكلى الأولية في العالم. ويعد مسؤولاً عن حوالي 10٪ من كل حالات الأمراض الكبيبية الأولية في الولايات المتحـدة الأمـريكيـة، 20٪ من الحـالات في أوروبا، و 30-40 منهـا في آسيا. فهو يؤثر بشكل رئيسي على الأطفال الكبار أو البالغين الفتيان، ويتجلى بشكل نمطي بنوبات راجعة من البيلة الدموية المجهرية التي تحدث بعد عدوى ما في السبيل التنفسي العلوي أو، بشكل أقل تواتراً، بعد عدوى السبيل المعدي المعوي أو البولي، أو التمرين الشاق. إن التجلي بالتهاب الكلية الحاد، فرط الضغط، المتلازمة الكلائية أو بشكل العثور على البيلة الدموية المجهرية بالصدفة أقل تواتراً. على عكس التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات، فإن الفترة بين العدوى و البيلة الدموية قصيرة، تتراوح من ساعات إلى أيام قليلة.

المظاهر الإكلينيكية مختلفة وحتى موجودات الخزعة تكون ثابتة ويحتمل أن تثبت بشكل غير محدد. تظهر الكبيبات بالمجهر الضوئي تكاثراً مسراقياً بؤرياً وقطعياً، وكما يشير اسم الحالة، يتم العثور على ترسبات بارزة من الجلوبولين المناعي A في مسراق الكبيبة لكل كبيبة، مشتركة مع مكونات المتممة من السبيل البديل. يمكن اعتبار الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A نمطاً من التهاب الأوعية المحدود في الكلية المسبب عن العيب الخلقي في المناعة الظهارية بالجلوبولين المناعي A: يتسبب التعرض المتكرر لمختلف المستضدات البيئية في استجابة مجموعية مقواة للجلوبولين المناعي A، وبشكل رئيسي من الصنف الفرعي من الجلوبولين المناعي A1. قد ينجم الضرر الكبيبي من التكدس الذاتي للجلوبولين المناعي A1 المرتبط بالجليكوزيل بشكل شاذ والذي يتآثر مع الخلايا المسراقية. تم التعرف على ارتباط بين الاعتـلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A والداء الكبدي المزمن، الداء البطني والتهاب الجلد الهربسي الشكل، اضطرابات أخرى مرتبطة بالمركبات المناعية التي تحتوي على الجلوبولين المناعي A.

إن المرضى الذين يتجلون بالبيلة البروتينية من المدى الكلائي، فرط الضغط أو الأهلة في الخزعة أكثر احتمالاً للتطور إلى الفشل الكلوي.تحدث الهدأة الإكلينيكية العفوية في حوالي 10٪ من المرضى. ومن الباقين تكون البقيا الكلوية 80-90٪ لمدة عشر سنوات و 50-80٪ لمدة عشرين سنة مما يشير إلى أن الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A هو داء حميد نسبياً وذو مآل جيد ولكن ولأن الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A كثير الشيوع، فهو يسهم بشكل جدير بالاعتبار إلى مجموعة المرحلة النهائية من الفشل الكلوي (10-20 من الحالات). يزداد اختطار تطور الفشل الكلوي بحوالي 1٪ كل سنة.

ليس هناك معالجة نوعية. كما أن التجارب بالكبت المناعي وتبديل البلازما كانت مثار جدل. المعالجة محدودة لأولئك ذوي المآل السيئ على المدى الطويل. استعملت الأدوية المضادة للالتهاب، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين(ACE) وإضافات زيت السمك من أجل تأثيراتها الواقية للكلية والمضادة للبيلة البروتينية، مع نتائج مختلفة.

تنكس ترسبات الجلوبولين المناعي A المسراقية في حوالي 50٪ من الكلى المزروعة (انظر الجدول 8-9) وبالمقابل عندما يتم زرع كلية متبرع ذات ترسبات خفية مسراقية للجلوبولين المناعي A في مريض لا يعاني من مرض سابق متعلق بالجلوبولين المناعي A، فإن الترسبات تختفي بشكل مترقي خلال فترة ستة أشهر. تشير التصفية العفوية من قبل المتلقي ثانية إلى اكتناف استجابة شاذة للثوي في إمراض الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A.

9-6-9 التهاب الكلية حسب هينوخ ـ شونلاين:

التهاب الكلية حسب هينوخ ـ شونلاين (فرفرية هينوخ ـ شونلاين أو الفرفرية التأقانية) شكل شائع من التهاب الأوعية المجموعي حيث تكتنف الأوعية الدموية الصغيرة في عدد من الأعضاء. وهو عادة مرض الأطفال، وذروة سن الحدوث بين سن 4-10 سنوات. تتميز المتلازمة بفرفرية غير ناجمة عن قلة الصفيحات في الجلد (وخاصة حول المفاصل)، ألم المفاصل، الألم المعدي المعوي والتهاب كبيبات الكلى. الداء الكلوي هو التجلي الأكثر أهمية في التهاب الكلية

حسب هينوخ ـ شونلاين والسبب الرئيسي للوفاة هو القصور الكلوي. نسبة الانتشار الكلي للمرض الكلوي تختلف من 40-100 ولكن في أغلب المرضى يكون ذلك بسيطاً، يحدث التطور إلى الفشل الكلوي في أقل من 10٪ إن أولئك ذوي التجلي الإكلينيكي الأشد وخامة يملكون النتيجة الأسوأ: فحوالي 40٪ من أولئك المصابين بمتلازمات التهاب الكلية أو الكلاء عند الحدوث يبدون اختلالاً طويل الأمد للوظيفة الكلوية. المعالجة تجريبية إلى حد كبير، مثار جدل وفي أحسن الأحوال تكون فعالة جزئياً. يبدو أن الستيرويدات تسيطر على الألم المفصلي والبطني ولكن ليس لها تأثير على الجلد أو الاكتناف الكلوي.

(الحالة 9-7) التهاب الكلية حسب هينوخ ـ شونلاين:

ظهرت الحالة في صبي يبلغ من العمر 12 سنة بتاريخ مرضي مدته أسبوع واحد من ألم في الخاصرة اليسرى. شخصت الحالة على أساس عدوى السبيل البولي و عولج بالأموكسيسيللين. تطور لديه بعد أسبوع واحد طفح فرفري حول الكاحلين، ترافق مع تشكل النفطات والنخر السطحي. وبعد ذلك بفترة قصيرة تطور لديه ألم في مفصل المرفق الأيسر. لدى دخوله المستشفى لوحظ أن لديه بيلة دموية وبيلة بروتينية وضغط دموي بمقدار 90/130 وخلال الشهر التالي من المزيد من نوبات المغص البطني والفرفرية. كان الهيموجلوبين لديه 95 جرام/ لتر مع تعداد سوي للكريات البيضاء. كانت الأضداد المضادة للنوى سلبية وكان مستويات المتممة الحالة للدم الكلية، مكون المتممة الرابع والثالث سوية كلها. ورغم أن اليوريا الدموية لديه كانت سوية، فإن تصفية الكرياتينين لديه كانت منخفضة بمقدار 31 مل/ دقيقة/ متر مربع مع بيلة بروتينية بمقدار 4.5جرام/اليوم. أظهرت الخزعة الجلدية للآفة الفرفرية تغيرات التهابية وعائية في الأدمة، مع ترسبات الجلوبولين المناعي A ومكون المتممة الثالث في جدران الأوعية الدموية. أظهرت الخزعة الكلوية التي احتوت 21 كبيبة في المقطع وجود أهلة ظهارية وفرط خلوية مسراقية منتشر في سبع كبيبات. وبالتألق المناعي (Immunofluorescence) كان هناك ترسبات حبيبية من الجلوبولين المناعي A ومكون المتممة الثالث و لدرجة أقل الجلوبولين المناعي G والبروبردين في مسراق الكبيبة.كانت المظاهر الإكلينيكية والهيستولوجية خاصة بالتهاب الكلية حسب هينوخ ـ شونلاين. وبسبب البيلة البروتينية الغزيرة وتصفية الكرياتينين المنقوصة فقد عولج بالسيكلوفوسفاميد (كجزء من دراسة دولية لعلاج هذه الحالة). وبعد فترة متابعة مدتها تسعة أشهر خمدت الفرفرية ونوب المغص البطني، ازدادت تصفية الكرياتينين إلى 47 مل/ دقيقة، ولكن استمرت لديه بيلة بروتينية غزيرة بشكل متوسط (3.2جرام/ يوم). المآل غير مؤكد.

تظهر الهيستولوجيا المناعية للخزعة الكلوية ترسبات حبيبية غير منتظمة للجلوبين المناعي A، مكون المتممة الثالث والفيبرين في الكبيبات. يتم العثور أيضاً على ترسبات من الجلوبولين المناعي A ومكون المتممة الثالث في الجلد وحتى في المناطق غير المتأثرة وهي مشخصة لهذه الحالة. وكما في الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A، فإن البينة المتوفرة توحي بإمراض المركب المناعي السائد للجلوبولين المناعي A مع تفعيل المتممة الحادث عبر السبيل البديل. يمكن أن تكون مختلف المستضدات الجرثومية أو الڤيروسية مكتنفة لأن هناك ارتباطاً مع عدوى سابقة للسبيل التنفسي العلوي. بالإضافة لذلك فإن التهاب الكلية حسب هينوخ ـ شونلاين مرض فصلي: يتجلى أغلب المرضى خلال الشتاء. إن التشابه الإكلينيكي والمناعي بين الاعتلال الكلوي حسب هينوخ ـ شونلاين والاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A يوحي بأن الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A هو شكل محدود في الكلية من الاعتلال الكلوي حسب هينوخ ـ شونلاين.

7-9 المتلازمة الكلائية:

المظاهر الأساسية الثلاثة للمتلازمة الكلائية هي:

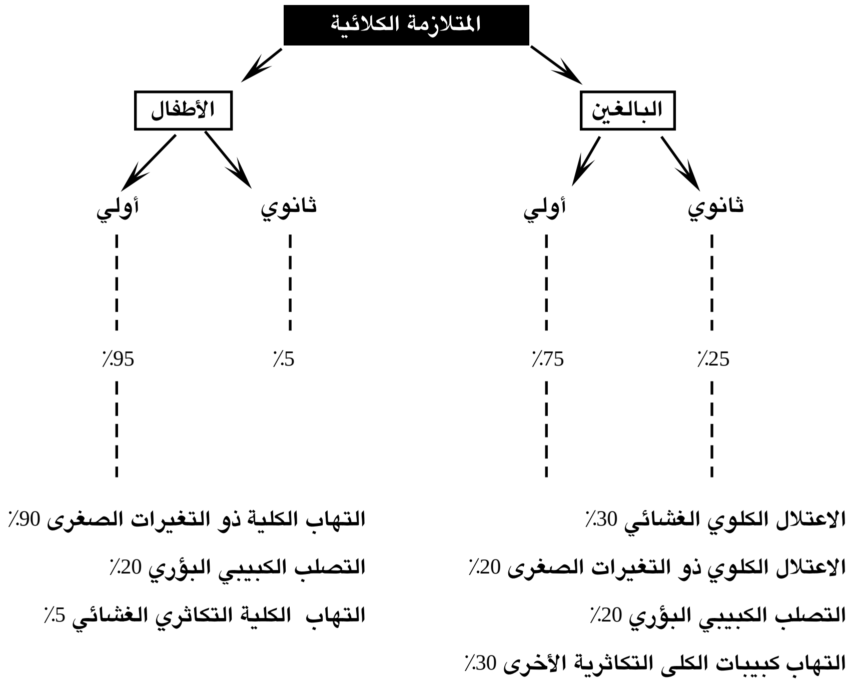
1- البيلة البروتينية الملحوظة

2- نقص ألبومين الدم

3- الوذمة

تتجاوز البيلة البروتينية بشكل عام في البالغين 3.5 جرام/ يوم ويكون مستوى ألبومين المصل دون 25 جرام/ لتر. تكون البيلة البروتينية في الأطفال أكثر من 50 ملجرام/ كيلوجرام/ اليوم عادة. رغم أن فرط كوليستيرول الدم وفرط الجليسريدات الثلاثية بالدم تترافق عادة مع المتلازمة الكلائية، فهي ليست أساسية للتشخيص.

لا يشير تشخيص المتلازمة الكلائية إلى أي هيستولوجيا كلوية معينة أو أي داء نوعي: فهو يعكس داءً كبيبياً مستبطناً يزيد من نفوذية الغشاء القاعدي الكبيبي للبروتينات؛ وهناك العديد من الأسباب (الشكل 9-13).



(الشكل 9-13): المورفولوجيا الكلوية في مرضى مصابين بالمتلازمة الكلائية. التهاب كبيبات الكلى الأولية أكثر شيوعاً من الأمراض الكلوية الثانوية

(الحالة 9-8) الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى:

ظهرت الحالة في بنت تبلغ من العمر ثماني سنوات بتاريخ مرضي مدته ثلاثة أيام من تورم الساقين والتورم حول العينين بعد أسبوع واحد من الإصابة بالنزلة الوافدة. كان لديها عدم ارتياح بطني بسيط وصداع لمدة يومين. كشف الفحص بنتاً مصابة بالوذمة بشكل عام مع الحبن وكان الضغط الدموي لديها 70/120. كان طولها على الشريحة المئوية (Centile) الخمسين لكن وزنها كان أعلى من الشريحة المئوية (Centile) التسعين. أظهر تحليل البول بيلة بروتينية ملحوظة مع بيلة دموية متوسطة. كان الهيموجلوبين، وتعداد الكريات البيضاء واليوريا والكهارل سوية كلها لكن كان هناك نقص ملحوظ في ألبومين الدم.

(11جرام/لتر) وبيلة بروتينية (26 جرام/ يومياً). كانت التصفية البولية للجلوبولين المناعي G منسوبة لتلك الخاصة بالترانسفيرين أقل من 0.1، مما يشير إلى البيلة البروتينية عالية الانتقاء. كانت تصفية الكرياتينين، مستويات المتممة الحالة للدم (CH50)، مكون المتممة الرابع والثالث كانت كلها سوية. نما نبيت مُطَاعِم (Commensal flora) فقط في مسحة الحلق وكان عيار الأضداد لمستضدات العقديات سوياً.

إن البيلة البروتينية عالية الانتقاء في الطفل المصاب بالمتلازمة الكلائية مشخص في الواقع للاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى ولذلك لم تجر الخزعة الكلوية وتم البدء بتجربة علاجية بالستيرويد (البريدنيزولون 60 ملجرام/ يوم) مع تأثير وصفي. خلال الأسبوع التالي ارتفع ألبومين المصل لديها إلى 26 جرام / لتر واختفت البيلة البروتينية. لدى خروج المريضة من المستشفى كان هناك أثر فقط من البيلة البروتينية القابلة للكشف ولكنها استمرت بتناول 40 ملجرام من البريدنيزولون بالتناوب اليومي لثلاثة أشهر إضافية. لم تنكس المتلازمة الكلائية لديها عندما سحبت الستيرويدات.

9-7-1 الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى:

مثلت المظاهر الرئيسية من الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى بالحالة 9-8) وهو يسهم في أكثر من 90٪ من حالات المتلازمة الكلائية في الأطفال و 20٪ من حالات البالغين (الشكل 9-13). لا يوجد عمر مستثنى.

السبب والإمراض للاعتلال الكلوي ذي التغيرات الصغرى مجهول. ليس هناك نموذج حيواني ذو علاقة بالحالة. قد تلعب التفاعلات المناعية المتوسطة بالخلية لمستضدات الكلية دوراً هاماً مع ما يتلو ذلك من تحرر السيتوكينات (الإطار 9-7).

يعتقد بأن السيتوكينات الجائلة أو المنتجة موضعياً تغير توزع الشحنة على طول الغشاء القاعدي الكبيبي، مما يزيد نفوذية وحدة الترشيح وتؤدي للبيلة البروتينية الانتقائية.

تظهر الباثولوجيا الكلوية في الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى كبيبات سوية بالمجهر الضوئي و الهيستولوجيا المناعية ولكن يظهر التحام النتوءات القدمية الظهارية بالمجهر الإلكتروني.

يستجيب الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى بشكل ثابت و قابل للتنبؤ للستيرويدات؛ 90٪ من المرضى يحدث لديهم هدأة تامة خلال ثمانية أسابيع. إن فشل الاستجابة للستيرويد أو وجود البيلة البروتينية غير الانتقائية يشكل تحدياً لداء التغيرات الصغرى؛ ولذلك تكون الخزعة الكلوية ضرورية عندها. إن المعالجة الستيرويدية بالتناوب اليومي أقل احتمالاً لإحداث الحالة كوشنجية الشكل (Cushingoid) من المعالجة اليومية. والهدف هو إبقاء المريض على المعالجة بالستيرويد لمدة 3-4 أشهر: يترافق ذلك مع معدل أقل للنكس لمدة سنتين مقارنة مع إعطاء الستيرويدات لفترة أقصر. يتعرض حوالي 25٪ من الأطفال إلى هجمة واحدة فقط : والباقون يصابون بالنكس، و 50٪ منهم لأكثر من أربع مرات، وعادة لدى إيقاف الستيرويد أو إنقاص الجرعة. تستجيب النكسات عادة لمزيد من العلاج الستيرويدي ولكن وفي بعض المتعرضين للنكس بشكل متواتر فإن المعالجة بالسيكلوسبورين أو السيكلوفوسفاميد قد تسمح بالهدأة المطولة.

(الإطار 9-7): البينات الدالة على أن التفاعلات المتوسطة بالخلية مكتنفة في الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى

* تستجيب الحالة بشكل وصفي للمعالجة بالكورتيكوستيرويدات
* يرتبط داء هودجكن ذو شذوذات المناعة الخلوية المتوطدة جيداً مع الاعتلال الكلوي ذي التغيرات الصغرى
* شوهد التحسن الإكلينيكي العفوي بعد العداوى التي تكبت المناعة الخلوية مثل: الحصبة
* إيضاح التغيرات في السمية الخلوية للمفاويات لنسيج الكلية البشري في بعض المرضى المصابين بالاعتلال الكلوي ذي التغيرات الصغرى

يملك الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى مآلاً جيداً جداً، حتى عندما يكون هناك حاجة للمعالجة لعدة سنوات. كلما كان العمر عند حدوث الأعراض أبكر فإن الداء يستمر لفترة أطول لكن الوفاة تحدث في حوالي 3٪ من الحالات فقط وعادة بسبب مضاعفات يمكن تجنبها مثل إنتان الدم، نقص حجم الدم والفشل الكلوي الحاد.

2-7-9 التصلب الكبيبي البؤري:

في بعض حالات المتلازمة الكلائية تشبه الصورة الاعتلال الكلوي ذي التغيرات الصغرى ما عدا أن البيلة البروتينية تكون متوسطة فقط أو ضعيفة الانتقاء، فرط الضغط شائع نسبياً ويستجيب المريض بشكل ضعيف للستيرويدات. قد تظهر الخزع الكلوية التالية تصلباً كبيبياً بؤرياً قطعياً. لأن هذا الاضطراب يكتنف الكبيبات المجاورة للب بدئياً، فإن الخزعات السطحية للقشر يمكن أن تكون سوية. ومع تطور المرض يصبح المزيد والمزيد من الكبيبات مصابة بالتصلب إلى أن يكتنف القشر الخارجي أيضاً.

إن إمراض التصلب الكبيبي البؤري مجهول مثل ذلك الخاص بداء التغيرات الصغرى لكن المآل مختلف. يحدث الاختلال الكلوي المترقي في 50٪ من المرضى. يتعرض عدد بسيط من المرضى لسير سريع التدهور وقد تنكس الآفة بعد الزرع الكلوي. يحدث متفاوت خبيث خاص من التصلب الكبيبي البؤري في المرضى المصابين بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري. هذا الاعتلال الكلوي المرتبط بالعوز المناعي البشري يملك نزوعاً قوياً نحو الأمريكيين الأفريقيي الأصل ويتبع سيراً متدهوراً خاطفاً.

تبقى المعالجة مثار جدل رغم أن 40٪ من المرضى يستجيبون للستيرويد مع الهدأة التامة والبقيا الكلوية طويلة الأمد. ولسوء الحظ ليس هناك وسيلة لتمييز المرضى الذين سيستجيبون.

(الحالة 9-9) النشواني مجهول السبب:

ظهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 52 سنة بتورم متزايد في الساقين خلال فترة ثلاثة أشهر. عولجت قبل أربعة عشر عاماً من التدرن. لدى الفحص كانت شاحبة مع وذمة عيانية ثنائية الجانب في الساقين تمتد إلى السرة مع قرحة منعدية كبيرة على الجانب الأنسي من الساق اليمنى. كانت أشعة الصدر السينية و مخطط كهربائية القلب سويين.لكن كان لديها فقر دم صغير الكريات (الهيموجلوبين 75 جرام/لتر) مع سرعة تثفل للكريات الحمراء بمقدار 140ملمتر/ساعة. أظهرت النتائج الكيميائية الحيوية البدئية لديها انخفاض ألبومين المصل (14جرام/لتر) وبيلة بروتينية ملحوظة (12جرام/يوم) ولكن مع سواء اليوريا الدموية، كرياتينين المصل و تصفية الكرياتينين. أظهر الرحلان الكهربائي المصلي عدم وجود شرائط أحادية النسيلة. كانت مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية: الجلوبولين المناعي G 2.2 جرام/لتر (المدى السوي 7.2-19)، الجلوبولين المناعي A 1.2 جرام/لتر (المدى السوي 0.8-5)؛ والجلوبولين المناعي M 1.2 جرام/لتر (المدى السوي 0.8-5)؛ أظهر الرحلان الكهربائي لعينة بولية مركزة (20x) كميات جديرة بالاعتبار من الألبومين والجاما جلوبولين وشريط M في المنطقة بيتا. أظهر التثبيت المناعي للمصل والبول وجود سلاسل خفيفة لامبدا حرة أحادية النسيلة في البول فقط.

أوحى وجود السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة البولية تشخيصاً محتملاً لورم النقي بالسلسلة الخفيفة أو النشواني الكلوي. أجريت خزعة مستقيمية لتحري الترسبات النشوانية: والتي أظهرت ترسبات بكميات قليلة من المادة اللابلورية حول الأوعية الدموية. تلونت هذه المادة بشكل قوي بأحمر الكونغو وأظهرت انكساراً مزدوجاً أخضراً عندما تظهّر تحت الضوء المستقطب، وهو منظر مميز للنشواني. أجريت أيضاً خزعة كلوية: وتم العثور على ترسبات صارخة من النشوان في الغشاء القاعدي الكبيبي، في الغشاء القاعدي النبيبي وفي جدران شرايين متعددة.

على ضوء التاريخ الطبي السابق للمريضة، يمكن للنشواني أن يكون قد ارتبط بالسل السابق أو بالعدوى المزمنة لقرحة الساق لديها؛ وهذا هو النشواني المرتبط بالطور الحاد (انظر الجدول 9-5) وعلى كل حال، فإن المصول المضادة للسلاسل الخفيفة لامبدا لونت المادة في كلتا الخزعتين، مظهرة أن النشواني كان مرتبطاً بالسلسلة الخفيفة (الجدول 9-5) وهكذا يكون مجهول السبب أو ناجماً عن الورم النقيي المتعدد. إن غياب كبت مستويات الجلوبولينات المناعية A و M، فقد ارتشاح نقي العظم وغياب الآفات الحالَّة للعظم على الأشعة السينية ينفي تشخيص الورم النقيي المتعدد. ولذلك كان هذا هو النشواني مجهول السبب. على ضوء الوظيفة الكلوية المعقولة لديها، أعطيت فقط المعالجة الداعمة، والتي تكونت من القوت الفقير بالملح والغني بالبروتين والمدرات. وحتى الآن استمرت لديها البيلة البروتينية ولكنها لم تزدد سوءاً.

(الجدول 9-5): المكون البروتيني من الليف النشواني

نمط النشواني	البروتين الرئيسي لليف	البروتين المتعلق كيميائياً (السليف ؟) في المصل
الداء النشواني المرتبط بالسلسلة الخفيفة		
مجهول السبب	AL	السلسلة الخفيفة
الورم النقيي	AL	السلسلة الخفيفة
الاعتلالات الجامائية أحادية النسيلة الأخرى	AL	السلسلة الخفيفة
الداء النشواني المرتبط بالطور الحاد		
الالتهاب/ التقيح المزمن	AA	بروتين النشواني A المصلي
النشواني المجموعي الشيخوخي	النشواني الشيخوخي	ترانسثايريتين Transthyretin
الداء النشواني المرتبط بالديال الدموي	الجلوبولين المكروي بيتا 2	الجلوبولين المكروي بيتا 2

(AL = بروتين النشواني ذو السسلة الخفيفة، AA = بروتين النشواني A)

9-7-3 الداء النشواني (Amyloidosis):

كانت هناك عدة محاولات لتصنيف الداء النشواني. يمكن للداء النشواني أن يكون وراثياً أو مكتسباً وقد تكون الترسبات بؤرية، موضعة أو مجموعية. الأنماط الوراثية شديدة الندرة رغم أنها نماذج هامة لدراسة الإمراض. المشكلة الإكلينيكية الرئيسية هي الأنماط المكتسبة المجموعية. إن تصنيف هذه الأنماط إلى أنماط أولية وثانوية، وكذلك التصانيف المعتمدة على الأرضيات الهيستولوجية أو على طراز الاكتناف العضوي قد ثبت أنه لا يعول عليها .التصنيف الأفضل هو المبني على طبيعة البروتين النشواني الذي يتم العثور عليه في الخزعة.

يظهر المجهر الإلكتروني بنية اللييف التي تمنح النشواني منظر التلوين المميز بواسطة الأصبغة مثل أحمر الكونغو أو الثيوفلاڤين ت (Thioflavin T)، والانكسار المزدوج له تحت الضوء المستقطب. تصنع العديد من البروتينات المختلفة هذه الليفات النشوانية (الجدول 9-5). يرتبط الداء النشواني المرتبط بالسلسلة الخفيفة (أو الداء النشواني AL المجموعي) دائماً تقريباً بشذوذ الخلايا اللمفانية والإنتاج المفرط للسلاسل الخفيفة الحرة أحادية النسيلة. لدى 15٪ من المرضى ورم نقيي متعدد ولكن في الباقين يكون اعتلال الخلية المناعية أكثر غموضاً. يكون أغلب المرضى قد تجاوزوا سن الخمسين وقد يكتنف أي عضو على الأغلب ماعدا الدماغ.

إن البروتين النشواني الذي يتم العثور عليه في الداء النشواني المرتبط بالطور الحاد (أو الداء النشواني AA المجموعي التفاعلي) غير مشتق من السلاسل الخفيفة. يدعى هذا البروتين بروتين النشواني A (AA) . إن طليعته المصلية الجائلة وهو بروتين النشواني A المصلي (SAA)، هو متفاعل للطور الحاد ذو تشابهات مع البروتين المتفاعل C (CRP). يحدث الداء النشواني AA في ثلاثة أنماط رئيسية من الداء المزمن: الاضطرابات الالتهابية، العداوى الجرثومية المجموعية أو الموضعية والداء الخبيث. تكون الأمراض الروماتزمية في المملكة المتحدة الاضطرابات المستبطنة الأكثر شيوعاً ويتطور الداء النشواني في حوالي 1٪ من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي أو داء ستيل .

تحتوي كل أشكال النشواني مكون P أيضاً، وهو مماثل لبروتين سكري مصلي يدعى المكون P النشواني المصلي(SAP) لا يتصرف المكون P النشواني المصلي كمتفاعل للطور الحاد في البشر رغم أن المكون P النشواني المصلي والبروتين المتفاعل C ينتميان إلى نفس العائلة الفائقة البروتينية والتي تدعى بنتاكسينات (Pentaxins) يرتبط المكون P النشواني المصلي بشكل نوعي إلى كل الليفات النشوانية وكذلك إلى الدنا والكروماتين ويحمي اللييف من الحل البروتيني والهضم من قبل البلاعم. تبدي الترسبات البروتينية تأثيراتها الباثولوجية على الأغلب عبر التمزيق الفيزيائي لبنية ووظيفة النسيج السوي رغم أنها قد تملك تأثيراً ساماً للخلايا بتحريض الاستماتة أيضاً.

تظهر (الحالة 9-9) أن الصورة الإكلينيكية و الكيميائية الحيوية الناجمة عن

الترسبات النشوانية في الكليتين لا تملك مظاهر فريدة. وحيثما يوضع هذا التشخيص في الاعتبار، فمن الضروري أن ينبه أخصائي الباثولوجيا بهذا الاحتمال لاستعمال التلوين المناسب. وعلى كل حال، فإن الخزعات لا توفر معلومات حول امتداد الترسبات النشوانية. ويمكن التوصل إلى ذلك بواسطة التصوير الومضاني (Scintigraphy) باستعمال المكون P النشواني المصلي الموسوم اشعاعياً.لا يتراكم القائف (Tracer) في الأشخاص الأسوياء ولكنه يرتبط بشكل سريع ونوعي إلى كل اللييفات النشوانية، مما يسمح بقياس الحمل النشواني في كل الجسم والتوزع النسيجي للترسبات.تستعمل التفريسات المتكررة لمراقبة تطور النشواني.

الفشل الكلوي هو السبب الرئيسي للوفاة في الداء النشواني المجموعي وقد أدى هذا المآل السيئ إلى العديد من التجارب.لا توجد معالجة تسبب تراجع الترسبات النشوانية بشكل نوعي رغم تجربة العديد. يمكن للإجراءات التي تنقص تغذية بروتينات طليعة الليف النشواني المعني (الجدول 9-6) أن تحفظ وظيفة العضو وتحسن البقيا. وفي المرضى المصابين باعتلالات مستبطنة للخلية البائية، يموت العديد منهم بسبب الداء النشواني في الكليتين أو القلب قبل أن تحدث الجرعة المنخفضة من الأدوية السامة للخلايا التقليدية تحسناً. إن المعالجة الكيميائية بالجرعات المرتفعة الأكثر عدوانية، المقترنة مع زرع الخلية الجذعية الدموية المحيطية ذاتية المنشأ قد تثبت المزيد من الفائدة. وفي مثل هذه الحالات يمكن للمعالجة الداعمة المتضمنة الديال أو زرع الأعضاء (القلب، الكلية أو الكبد) أن توفر فرصة للمعالجة الكيميائية لأن تبدي تأثيرها المطلوب على تغذية اللييف.

(الجدول 9-6): مبادئ معالجة الداء النشواني

نمط اللييف	هدف المعالجة	مثال
الداء النشواني ـ بروتين النشواني ذو السلسلة الخفيفة	كبت إنتاج السلسلة الخفيفة أحادية النسيلة	المعالجة الكيميائية للورم النقيي أو اعتلالات الخلية المناعية
الداء النشواني ـ بروتين A النشواني	كبت استجابة الطور الحاد	الكبت المناعي، مثل: التهاب المفاصل الروماتويدي أو داء ستيل. الجراحة، مثل التهاب العظم والنقي

9-7-4 أسباب أخرى للمتلازمة الكلائية:

قد تكون المتلازمة الكلائية في البالغين ثانوية لعدد من الحالات (انظر الشكل 9-13)، و (الجدول 9-3). في المملكة المتحدة الأسباب الأكثر شيوعاً هي الداء النشواني (Amyloidosis)، الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) والداء السكري، ولكن في باقي أنحاء العالم يتصدر الاحتشار الطفيلي المزمن قائمة الأسباب. وتكون الملاريا السبب الأكثر شيوعاً في أنحاء العالم. في العديد من البلدان التي يكون فيها 10-30٪ من السكان حاملين لڤيروس التهاب الكبد B، يستطيع هذا العامل أيضاً أن يسبب التهاب كبيبات الكلى بالمركب المناعي ومنه المتلازمة الكلائية. قد تظهر الملازمة الكلائية أيضاً في المرضى المصابين بالسرطانة أو المرض اللمفي التكاثري وقد تمر عدة شهور قبل كشف الخباثة المستبطنة.

9-8 الاعتلال الكلوي النبيبي الخلالي (Interstitial tubular nephropathy):

يصف الاعتلال الكلوي النبيبي الخلالي أو التهاب الكلية الخلالي (Interstitial nephritis) مجموعة من الاضطرابات الكلوية المتنوعة ذات الاكتناف المسيطر للنبيبات الكلوية والنسيج الخلالي. يمكن لآليات مناعية مماثلة لتلك المحدثة لالتهاب كبيبات الكلى أن تسبب الإصابة الخلالية. وهكذا فإن أضداد الغشاء القاعدي النبيبي، المركبات المناعية والتفاعلات المتوسطة خلوياً تستطيع أن تنتج اعتلال الكلية النبيبي الخلالي في حيوانات التجربة وفي الإنسان.

بشكل عام، هناك ثلاثة أنماط من العيوب الوظيفية الناجمة عن الاعتلال الكلوي النبيبي الخلالي (الإطار 9-8).

(الإطار 9-8): العيوب الوظيفية في الاعتلال الكلوي النبيبي الخلالي

* الآفة النبيبية الدانية، المسببة للحماض النبيبي الكلوي الداني مع أو بدون متلازمة فانكوني (بيلة الفسفات، بيلة الجلوكوز وبيلة الأحماض الأمينية)

* خلل الوظيفة النبيبية القاصية، المتسبب في الحماض النبيبي الكلوي القاصي، فرط بوتاسيوم الدم وضياع الملح

* خلل الوظيفة اللبية، مسبباً اختلال قابلية التركيز البولي

يمكن تقسيم الاعتلال الكلوي النبيبي الخلالي من الناحية الإكلينيكية إلى أشكال حادة و مزمنة، يكون الاعتلال الكلوي النبيبي الخلالي الحاد ناجماً بشكل أكثر شيوعاً عن التهاب الحويضة و الكلية الجرثومي الحاد أو بسبب الأدوية. قد يكون الاعتلال الكلوي النبيبي الخلالي المزمن مجهول السبب أو ثانوياً لمجال واسع من الحالات المعدية، الاستقلابية، الورمية، الوراثية أو المناعية. إن تلك الحالات التي يظن باكتناف الآليات المناعية فيها تمت مناقشتها في الحالات.

(الحالة 9-10) التهاب الكلية النبيبي الخلالي الحاد:

أدخلت امرأة تبلغ من العمر 37 عاماً المستشفى بتشخيص التهاب الشغاف الجرثومي. نمت العقدية البرازية في مزارع الدم، عولجت بالجنتاميسين والأمبيسيللين مع تحسن جدير بالاعتبار. وعلى كل حال، وفي اليوم الثاني عشر من العلاج تطور لديها المزيد من الحمى وطفح بقعي على الجذع والأطراف. كان تعداد الكريات البيضاء لديها سوياً مع تعداد يوزينيات مطلق بمقدار 0.32 x (10)^9/لتر. كانت الزروع الدموية الإضافية سلبية لكن كرياتينين المصل ارتفع من 140 ميكرومول/ لتر (المدى السوي 60-120) إلى475 ميكرومول/ لتر خلال الأيام الثلاثة التالية، مع ارتفاع تعداد اليوزينيات إلى 0.92 x (10)^9 لتر. كانت مستويات المتممة المصلية سوية. أظهرت خزعة الكلية وذمة خلالية ملحوظة وارتشاحاً للنبيبات بخلايا وحيدة النوى، عدلات ويوزينيات. تم وضع تشخيص التهاب الكلية النبيبي الخلالي الحاد المحرض بالأدوية على سبيل الاحتمال، أوقفت المضادات الحيوية وتم البدء بالبريدنيزولون عوضاً عنها. ارتفع كرياتينين المصل إلى ذروة من 640 ميكرومول/ لتر ولكنها لم تصب أبداً بقلة البول ولم تحتج إلى الديال. بعد ثلاثة أيام من إعطاء الستيرويدات، بدأت وظيفة الكلية لديها بالتحسن وتعداد اليوزينيات بالانخفاض.

1-8-9 التهاب الكلية النبيبي الخلالي الحاد المحرض بالأدوية:

التهاب الكلية النبيبي الخلالي الحاد مضاعفة نادرة ولكنها مميزة بشكل جيد لقائمة آخذة بالازدياد من الأدوية وهي تتضمن المضادات الحيوية المحتوية على بيتا لاكتام (ميثيسيللين Methicillin ـ بنسللين Penicillin ـ أمبيسيللين Ampicillin)، السلفوناميدات (Sulphonamides)، ريفامبيسين (Rifampicin)، سيميتيدين (Cimetidine)، المدرات (Diuretics)، أللوبورينول(Allopurinol) وأدوية مضادة للالتهاب غير ستيرويدية مختلفة. المحرضات الأكثر أهمية هي البنسيللينات والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية. ومهما كان نوع الدواء فإن التهاب الكلية النبيبي الخلالي يحدث بعد حوالي 10-15 يوما بعد البدء بالمعالجة وليس متعلقاً بالجرعة. تتميز الحالة بالحمى، البيلة الدموية، البيلة البروتينية، ألم المفاصل وطفح جلدي بقعي حطاطي. يتعافى أغلب المرضى بشكل تام، وخلال أيام قليلة عادة من إيقاف الدواء.

آلية الضرر غير واضحة، لكن فرط اليوزينيات (Eosinophilia) في الدم والنسج، وجود الطفح، غياب العلاقة مع جرعة الدواء والفترة الكامنة بين العلاج والأعراض توحي بتفاعل فرط تحسس، قد يكون متواسطاً بالخلايا التائية المساعدة 2 على سبيل الاحتمال. تتكون الرشاحة الخلالية بشكل مسيطر من الخلايا التائية CD4+، وقد أوضحت استجابات التحول اللمفاوي للدواء في المختبر في بعض المرضى مما يدعم هذه النظرية. على كل، فإن الأضداد الجائلة للغشاء القاعدي النبيبي، مع تلون الجلوبولين المناعي G الخطي المميز لدى الفحص بالتألق المناعي للخزعة قد تم العثور عليه في بعض المرضى أيضاً. ويوحي ذلك بأن الدواء أو ناشبته (Hapten) قد يرتبط أيضاً إلى مكونات من الغشاء القاعدي النبيبي مشكلاً مستضدات جديدة.

(الحالة 9-11) كلية الورم النقيي:

أدخل رجل يبلغ من العمر 76 عاماً إلى المستشفى بتاريخ مرضي من ضعف مترق على مدى فترة عدة أشهر. لدى الفحص كان المريض أشعث، نحيلاً، شاحباً وحماضياً (Acidotic).

كان الضغط الدموي لديه 60/110. كان مصاباً بفقر الدم الملحوظ (الهيموجلوبين 64 جرام/ لتر) مع سرعة تثفل الكريات الحمراء بمقدار 116 ملمتر/ ساعة. أظهرت النتائج الكيميائية الحيوية البدئية لديه ارتفاع اليوريا الدموية بمقدار 4.8 ملي مول/ لتر (المدى السوي 2.5-7.5) وازدياداً شديداً في كرياتينين المصل بمقدار 1910 ميكرو مول/ لتر (المدى السوي 120/60) لكن كالسيوم المصل كان سوياً. كان إطراح البروتين البولي لديه 2.8 جرام/ يوم. تم وضع تشخيص الفشل الكلوي المزمن مجهول السبب. تم البدء بالديال الصفاقي بينما كانت الاستقصاءات الأخرى قيد الإنجاز. تم تأخير التصوير البولي الوريدي إلى ما بعد تحليل البول (انظر الأسفل).

أظهر الرحلان الكهربائي المصلي نقصاً في الجزء جاما مع شريط أحادي النسيلة في منطقة بيتا. كانت مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية كالتالي: الجلوبولين المناعي G 1.4 جرام/لتر (المدى السوي 7.2-19)، الجلوبولين المناعي A 24.5 جرام/لتر (المدى السوي 0.8-5)، والجلوبولين المناعي M 0.3 جرام /لتر (المدى السوي 0.5-2) أظهر التثبيت المناعي للمصل والبول بارابروتينات من نمط الجلوبولين المناعي A (النمط لامبدا λ) في المصل، مع سلاسل خفيفة لامبدا حرة أحادية النسيلة في البول. أظهرت رشافة نقي العظم ارتشاحاً ملحوظاً بالخلايا البلازمية اللانموذجية. كشفت أشعة الهيكل آفات حالة للعظم في الحوض والجمجمة. لذلك تم وضع تشخيص الورم النقيي. رغم المعالجة الأعراضية للفشل الكلوي لديه والمعالجة السامة للخلايا للورم النقيي، فقد توفي بسبب الفشل الكلوي بعد خمسة أسابيع من دخول المستشفى.

9-8-2 الورم النقيي المتعدد وكلية الورم النقيي:

يرتبط الورم النقيي المتعدد (انظر الفصل السادس) مع العديد من المشاكل الكلوية (الإطار 9-9).

(الإطار 9-9): المضاعفات الكلوية للورم النقيي المتعدد

وهي تتضمن:

* مظاهر البارابروتينات نفسها، مثل البيلة البروتينية، كلية الورم النقيي أو الداء النشواني الكلوي

* الاضطرابات الاستقلابية الثانوية بما في ذلك: فرط كالسيوم الدم، فرط حمض يوريك الدم وعيوب النبيبات الكلوية الدانية

* التأثيرات الضائرة الناجمة عن الاستقصاءات (الفشل الكلوي بعد التصوير البولي الوريدي) أو العلاج (السمية الكلوية الدوائية أو التهاب الحويضة والكلية)

الآفة الكلوية الأكثر نمطية هي الفشل الكلوي المزمن غير القابل للعكس بسبب الضمور النبيبي (كلية الورم النقيي) مع عيوب التحميض والتركيز المرتبطة. تتعلق الوظيفة الكلوية الضعيفة مع وجود البيلة البروتينية للسلاسل الخفيفة. وبسبب حجمها، فإن السلاسل الخفيفة تكون مترشحة في الكبيبية ومقوضة في خلايا النبيبات الدانية. عندما تتجاوز كمية السلاسل الخفيفة الحرة المرشحة السعة الاستقلابية للأنابيب، يحدث نوعان من السمية: الأول تتضرر الخلايا النبيبية بالترسبات داخل الخلوية من البلورات، وثانياً يترسب البروتين خارجاً في النبيبات القاصية ويتجمع في القنوات مشكلاً اسطوانات (Casts) يتم تسريع ذلك بالتجفاف. يتطور في مرضى آخرين مصابين بإطراح السلسلة الخفيفة أحادية النسيلة المفرط الحماض النبيبي الكلوي ومتلازمة فانكوني (البيلة الفسفاتية، البيلة الجليكوزية، وبيلة الأحماض الأمينية) أو الداء النشواني.

المبادئ الرئيسية في الوقاية والتدبير للمضاعفات الكلوية للورم النقيي هي:

1- صيانة الإماهة الكافية، والبدء بالإدرار إذا شوهدت الاسطوانات البولية.

2- تجنب التجفاف قبل الاجراءات التشخيصية.

3- المعالجة المكثفة لأي فرط لكلس الدم أو فرط حمض اليوريك في الدم.

4- المراقبة الدقيقة لكل الأدوية المحتملة السمية الكلوية.

يتم اعتبار المرضى الذين يستجيب ورم النقيي لديهم للعلاج الكيميائي لحجز أماكن لهم في برامج مداومة الديال.

3-8-9 التهابات الكلية النبيبية الخلالية المتواسطة مناعياً الأخرى:

قد تترسب المركبات المناعية (Immune complexes) المتشكلة في الدوران في النسيج النبيبي الخلالي للكلية. المثال الأفضل في البشر هو الذئبة الحمامية المجموعية. تبدي أكثر من 50٪ من الخزعات الكلوية المأخوذة من مرضى مصابون بالذئبة الحمامية المجموعية بينات على المركبات المناعية النبيبية الخلالية؛ وتشاهد هذه كترسبات حبيبية للجلوبولينات المناعية و المتممة على طول الغشاء القاعدي النبيبي أو في النسيج الخلالي (انظر الشكل 9-9). تحتوي الترسبات مستضدات نووية مضاهئة لتلك المشاهدة في الترسبات الكبيبية. قد يكون التهاب الكلية النبيبي الخلالي وخيماً أحياناً بما يكفي لأن يسبب الفشل الكلوي الحاد مع اكتناف كبيبي أصغري.

تشمل البينات الدالة على أن التهاب الكلية النبيبي الخلالي يتم تحريضه أيضاً بالأضداد المضادة للغشاء القاعدي النبيبي، الترسبات الخطية للجلوبولينات المناعية والمتممة على طول الغشاء القاعدي النبيبي (انظر الشكل 9-10). اكتشفت الأضداد المضادة للغشاء القاعدي النبيبي في البشر في أكثر من 70٪ من المرضى المصابين بالتهاب الكلية بمضادة الغشاء القاعدي الكبيبي (انظر القسم 9-6-5) وفي حوالي 20٪ من المرضى بعد زرع الكلية، رغم أن أهمية الأضداد المضادة للغشاء القاعدي النبيبي في رفض الطعم مجهولة.

يشاهد الحماض النبيبي الكلوي (Renal tubular acidosis) غالباً مرتبطاً مع حالات فرط جاما جلوبولين الدم مثل الذئبة الحمامية المجموعية، متلازمة شوجرن (Sjögren)، التهاب الكبد المزمن الفعال، التشمع الصفراوي الأولي والتهاب الأسناخ المليف. العيب الوظيفي الأكثر شيوعاً هو عدم القدرة على تركيز وتحميض البول. الآلية المناعية المسؤولة عن الحماض النبيبي الكلوي في فرط جاما جلوبولين الدم مجهول، ولكن فرط السلاسل الخفيفة الحرة عديدة النسائل المستقلبة بشكل طبيعي في النبيبات قد يكون السبب.

9-9 الفشل الكلوي المزمن (Chronic renal failure):

التهاب كبيبات الكلى هو السبب الأكثر شيوعاً للفشل الكلوي المزمن (الجدول 9-7). ولأن الخزعات الكلوية لا تجرى دائماً في المرضى المصابين بالمرحلة النهائية من الفشل الكلوي المزمن فمن الصعب إنشاء صورة كاملة لتطور هذه الاضطرابات. لا تزال المعالجة لإيقاف أو عكس تطور الضرر الكلوي تجريبية، يتكون التدبير بشكل رئيسي من الحفاظ على الكليونات (Nephrons) الباقية بالإجراءات التحفظية.

(الجدول 9-7): أسباب المرحلة النهائية من الفشل الكلوي المزمن

السبب	النسبة ٪
التهاب كبيبات الكلى المزمن	25
الداء السكري	25
فرط الضغط	10
التهاب الحويضة والكلية/ الاعتلال الكلوي الجَزْرِي	10
الكلية متعددة الكيسات	10
التهاب الكلية الخلالي	5
أخرى	15

12-9 التهاب كبيبات الكلى الراجع في الكلية المزروعة:

يمكن أن ينتكس التهاب كبيبات الكلى في الكلية المزروعة خيفياً. ويحدث ذلك بشكل وسطي في حوالي واحد من كل أربع طعوم، رغم أن الانتشار والوخامة يعتمدان على المرض الأصلي (الجدول 9-8). يظهر الطعم نفس الآفات التي تتواجد في كليتي المريض نفسها. على كل حال فإن وجود شكل ما من التهاب كبيبات الكلى الذي قد يكون عرضة للنكس ليس مضاد استطباب للزرع لأن النكس الأعراضي أقل تواتراً.

(الجدول 9-8): نكس الداء الأصلي في الطعوم الكلوية

الداء الكلوي الأصلي	النسبة التي تظهر نكساً هيستولوجياً ٪*
التصلب الكبيبي البؤري	30
التهاب الكلية حسب هينوخ ـ شونلاين	35
الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A	50
التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي:	
النمط 1	60-30
النمط 2	100 ~
داء مضادة الغشاء القاعدي الكبيبي	1 ~

* *غير مرتبطة بالضرورة مع الداء الإكلينيكي.*

* قراءات للاستزادة:

Glomerulonephritis

- Berden JHM (1997) Lupus nephritis. *Kidney Int.* 52,538-58.
- Davies KA (1996) Complement, immune complexes and systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol*. 35,5-23.
- Caskin C (1997) Management of rapidly progressive glornerulo-nephritis. *J. R. Coll. Physicians Lond*. 31,15-18.
- Hellmark T, Segelmark M & Wieslander J (1997) Autoantibodies, against components of renal basement membrane. *Adv. Nephrol.* 26,291-302.
- Jennette JC & Falk RJ (1997) Small-vessel vasculitis. *N. Engl. J, Med* 337,1512-23.
- Jennette JC & Falk RJ (1997) Diagnosis and management of glomerular diseases. *Med. Clin. North Am.* 81, 653-77.
- Kallenberg CGM, Brouwer E, Mulder AHL, et al (1995) ANCA pathophysiology revisited. *Clin. Exp. Immunol.* 100, 1-3.
- Madore F, Lazarus JM & Brady HR (1996) Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J. Am. Soc. Nephrol*. 7,367-86.
- Mathieson P (1997) Membranous nephropathy. *J. R. Coll. Lond.*31,133-7.
- Mathieson PW (1997) The ins and cuts of glomerular crescent formation. *Clin. Exp. Immunol.* 110, 155-7.
- Montseny J-J, Meyrier A, Kleinknecht D & Callard P (1991) The current spectrum of infectious glomerulonephritis. (Baltimore) 74,63-73.
- van Es LA, de Fijter JW & Daha MR (1997) Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology* 3,3-12.
- Winston JA & Klotman PE (1996) Are we missing an epidemic of HIV associated nephropathy? *J. Am. Soc. Nephrol*. 7,1-7.

- Yoshizawa N, Suzuki Y, Oshima S, et al. (1996) Asymptomatic acute poststreptococcal glomerulonephritis following upper respiratory tract infections caused by Group A streptococci. *Clin. Nephrol.* 46, 296-301.

Nephrotic syndrome

- Falk RH, Comenzo RL & Skinner *N. Engl. J. Med*. 337,898-909. (1997) The systemic amyloidoses
- Hawkins PN (1997) The diagnosis, natural history and treatment of amyloidosis. *J. R. Coll. Physicians Lond*. 31,552-60.
- Orth SR, Ritz E (1998) The Nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 338, 1202-11.

Recurrent glomerulonephritis

Bertolatusj A& Hunsicker LG (1997) Recurrent and de novo glomerular diseases in renal transplants. In: Immunologic Renal Diseases, Neilsen EC and Couser WC (eds), pp. 1199-217. Lippincott-Raven, Philadelphia.

* الأسئلة :

1- في أي من الأنماط التالية من التهاب كبيبات الكلى يكون مستوى مكون المتممة الثالث المصلي منخفضاً بشكل نمطي؟

أ ـ التهاب الكلية الحاد التالي للعقديات الباكر

ب ـ التهاب الكلية في الذئبة الحمامية المجموعية الفعالة

ج ـ الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى

د ـ الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A

هـ ـ التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي (النمط 2)

و ـ الاعتلال الكلوي الغشائي

2- أي من التالي هو السبب الأكثر شيوعاً للمتلازمة الكلائية في الأطفال؟

أ ـ التهاب الكلية حسب هينوخ ـ شونلاين

ب ـ الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى

ج ـ التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي

د ـ التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات الحاد

هـ ـ الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A

3- يرتبط الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى بالبيلة البروتينية عالية الانتقاء:

صحيح / خطأ

4- إن وجود السلاسل الخفيفة الحرة أحادية النسيلة (بروتينات بنس ـ جونز) في البول في مريض مصاب بالمتلازمة الكلائية مشخص لكلية الورم النقيي:

صحيح/ خطأ

5- يظهر الفحص بالتألق المناعي المباشر لخزعة كلوية ترسبات خطية من الجلوبولين المناعي G على طول الغشاء القاعدي الكبيبي. أي من التالي هو التشخيص الأكثر احتمالاً؟

أ ـ الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى

ب ـ الاعتلال الكلوي الغشائي

ج ـ التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي

د ـ الداء النشواني

هـ ـ التهاب الكلية بمضادة الغشاء القاعدي الكبيبي

و ـ الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A

6- أي من العبارات التالية صحيحة فيما يتعلق بالتهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات؟

أ ـ يحدث تالياً لعدوى السبيل التنفسي العلوي فقط

ب ـ يتلو بشكل وصفي خلال خمسة أيام من عدوى العقديات

ج ـ إن عيار مضاد الدناز B (Anti-DNAse B) مؤشر أفضل لإنتان الجلد بالعقديات من عيار مضاد الحالة العقدية

د ـ يرتبط بشكل ثابت مع انخفاض مكون المتممة الثالث في الطور الباكر

هـ ـ السير الإكلينيكي هو الشفاء التام عادة.

7- أي من العبارات التالية صحيح فيما يتعلق بالتهاب كبيبات الكلى؟

أ ـ الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى أكثر شيوعاً في الأطفال دون عمر 10 سنوات

ب ـ الاعتلال الكلوي الغشائي مرتبط بمستضدات البيض البشرية DR3

ج ـ يكون النزف الرئوي أكثر شيوعاً في المدخنين في متلازمة جودباستير

د ـ الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A سبب لأقل من 1٪ من الفشل الكلوي

هـ ـ ينكس التهاب كبيبات الكلى دائماً تقريباً إكلينيكياً في الطعم الخيفي الكلوي

8- أي من العبـارات التـاليـة صـحـيح فيـمـا يتـعلق بـعـامل مكون المتـمـمـة الثالث الكلوي؟

أ ـ يتم إنتاج عامل مكون المتممة الثالث الكلوي من قبل الكليتين

ب ـ عامل مكون المتممة الثالث الكلوي هو ضد ذاتي من صف الجلوبولين المناعي G

ج ـ عـامل مكون المتـمـمـة الثـالث الكلوي مميـز لالتـهـاب كـبـيـبـات الكلى التكاثري الغشائي (النمط 2)

د ـ يسبب عامل مكون المتممة الثالث الكلوي ضرراً كلوياً نمطياً

هـ ـ يمكن نقل عامل مكون المتممة الثالث الكلوي عبر المشيمة إلى الدوران الجنيني

9- أي من الحـالات التـاليـة أكـثر احـتـمـالاً للارتبـاط بنكس التـهاب كـبـيبـات الكلى في الطعم الخيفي، وذلك بعد الزرع الكلوي الجثي؟

أ ـ الاعتلال الكلوي ذو التغيرات الصغرى

ب ـ التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي (النمط 2)

ج ـ التهاب الكلية حسب هينوخ ـ شونلاين

د ـ الداء متعدد الكيسات

هـ ـ التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات

10- في أي من الحـالات التـاليـة يتم العـثـور على أضـداد مـسـتـضـدات العدلات الهيولية بشكل نمطي؟

أ ـ التهاب كبيبات الكلى الهلالي قليل المناعة

ب ـ متلازمة جودباستير

ج ـ الداء النشواني

د ـ الورام الحبيبي لڤيجينر

هـ ـ الاعتلال الكلوي بالجلوبولين المناعي A

الفصل العاشر

المفاصل والعضلات

Joints and Muscles

10-1 مقدمـة:

تعتبر الآليات المناعية مسؤولة عن العديد من الأمراض الروماتزمية. وبالرغم من أن هذه الاضطرابات غالبا ما تقدم بالتهاب المفصل أو العضلات، فإن للعديد منها اكتنافاً متعدد الأجهزة مع ميل خاص لاكتناف الجلد، الرئتين والكلية. تتضمن هذه الاضطرابات التهاب المفصل الروماتويدي (RA)، الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) التهاب الجلد والعضل، تصلب الجلد وبعض أشكال التهاب الأوعية، وغالباً ما يُشار إلى هذه الاضطرابات بأمراض النسيج الضام، وهذا التعبير الغامض لايزال واسع الاستعمال بالرغم من أنه عديم المعنى من وجهة النظر الفيزيولوجية المرضية. من الممكن أن تصادف مناقشة و تفصيل الاضطرابات المذكورة في فصول أخرى تبحث في أمراض الأعضاء المختلفة، وذلك بسبب حدوث الاكتناف متعدد الأجهزة في هذه الاضطرابات.

تترافق أمراض النسيج الضام بشكل نمطي بإنتاج أضداد ذاتية (Autoantibodies) غير نوعية للأعضاء، وبشكل خاص ضد مكونات نوى الخلايا. وليس من الضروري أن تكون هذه الأضداد الذاتية مسؤولة عن ضرر المفصل أو النسيج، ولكنها مفيدة غالباً في التشخيص أو المآل (انظر الفصل التاسع عشر).

10-2 أنماط المرض المفصلي:

تندرج أمراض المفصل ضمن مجموعتين كبيرتين هما الحالات التنكسية الطارئة على الغضروف (الفصال العظمي: Osteoarthritis) أو الاضطرابات المتميزة بالتهاب بطانة المفصل أو ما يسمى الغشاء الزليلي (Synovium) (التهاب المفصل الالتهابي أو التهاب الزليل). من النادر التوصل لتشخيص شكل معين من التهابات المفصل الالتهابية بالاعتماد على اختبار تشخيصي واحد؛ والإستثناءات الملحوظة لما سبق هو وجود بلورات حمض اليوريك في السائل الزليلي في داء النقرس (Gout)، أو وجود الجراثيم في التهاب المفصل الإنتاني. وبدلاً من ذلك فإن العملية التشخيصية تعتمد بشكل كبير عادة على التقييم الإكلينيكي بالإضافة إلى دور أقل للاختبارات المناعية المختلفة (الجدول 10-1).

يمكن تعريف أغلب أشكال أمراض المفصل الالتهابية المزمنة باستعمال المعايير الإكلينيكية منفردة، وهذا يعكس جهلنا بالسببيات الإمراضية المستبطنة. ولقد تم تلخيص الأنماط المرضية الرئيسية لالتهابات المفصل والأسباب المستبطنة الشائعة في (الجدول 10-2).

تتألف بطانة الزليل السليمة (الشكل 10-1) من طبقة وحيدة من الخلايا التي تغطي نسيجاً سدوياً (Stromal) رخواً جيد التوعية الدموية. هناك نوعين من الخلايا المبطنة: الأرومات اللمفية (Fibroblasts) التي تُخلِّق البروتيوجليكانات (Proteoglycans) التي تقوم بدور المزلِّق ضمن المفصل، والنوع الآخر يشتق من البلاعم (Macrophages) والتي من المحتمل أنها تأخذ على عاتقها مهمة التنظيف والصيانة.

(الجدول 10-1): العوامل الرئيسية في تقييم المصاب بالداء المفصلي

* العمر/ الجنس.
* حاد أم مزمن؟
* طرز الداء المفصلي؟
- أحادي المفصل (Monoarticular)
- قليل المفاصل (Pauciarticular)
- متعدد المفاصل (Polyarticular)
* الداء خارج المفصل؟
* إيجابية العامل الروماتويدي؟
* إيجابية أضداد مضادة النوى (Antinuclear)؟

إن مرور السائل بين الخلايا بشكل حر عبر الغشاء الزليلي ممكن الحدوث بعكس ما يحدث في أغلب السطوح في الجسم، و هذا العامل قد يفسر ميل المستضدات (Antigens) للترسب ضمن المفصل. إن استجابة الزليل للإصابة (Injury) محدودة نسبياً، وتتكون باثولوجيا أغلب أشكال التهاب المفصل الالتهابي من فرط تنسج (Hyperplasia) الطبقة المبطنة والارتشاح الخلوي ضمن النسج الوعائية تحت الطبقة المبطنة.

3-10 التهاب المفصل والعدوى:

تستطيع المكروبات (Microorganisms) أن تسبب التهاب المفصل الالتهابي بواسطة آليتين رئيسيتين وهما: غزو الغشاء الزليلي المباشر (التهاب المفصل الإنتاني أو العدوائي (Infective)) أو استجابة فرط التحسس (Hypersensitivity) (متوَاسطة بالخلية التائية (T Cell-mediated) أو المركبات المناعية (Immune complexes)) موجهة ضد مستضد جرثومي مُرسب ضمن المفصل.

(الحالة 10-1) التهاب المفصل الإنتاني:

تطورت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 37 عاماً بالتهاب مفصلي عديد متناظر. كان اختبار العامل الروماتويدي (Rheumatoid factor) إيجابياً وشوهدت تغيرات مؤتكلة (Erosive) بالدراسة الشعاعية مما أكد التشخيص الإكلينيكي لالتهاب المفصل الروماتويدي.

كان سير الالتهاب المفصلي عدوانياً وكانت الاستجابة ضعيفة لمختلف الأدوية المضادة للروماتزم المخففة للمرض، وأصبحت المريضة عاجزة بشكل متزايد بسبب التغيرات المخربة الشديدة في الركبتين، المعصمين والكتفين. تم البدء باستعمال جرعة متوسطة من البريدنيزولون (Prednisolone) في عمر 42 سنة وتلا ذلك بعض التحسن الأعراضي في المفاصل، وأحيلت المريضة إلى أخصائي جراحة العظام للتفكير باستبدال الركبة (Knee replacement) ولكن قبل حلول موعد الجراح بشهر واحد راجعت المريضة قسم الطوارئ بسبب تورم الركبة اليمنى المؤلم. لدى فحص المريضة لم تكن حالتها العامة جيدة فهي محمومة (Febrile) (38°م)، وكانت ركبتها اليمنى ساخنة، محمرة مع وجود انصباب ملحوظ. تم رشف 80 مل من سائل الزليل من المفصل وكان قيحياً، وأظهر الفحص المجهري مكورات عديدة إيجابية الجرام (Gram positive) شخصت الحالة بأنها التهاب المفصل الإنتاني على أرضية التهاب المفصل الروماتويدي الوخيم والمعالجة بالستيرويدات.

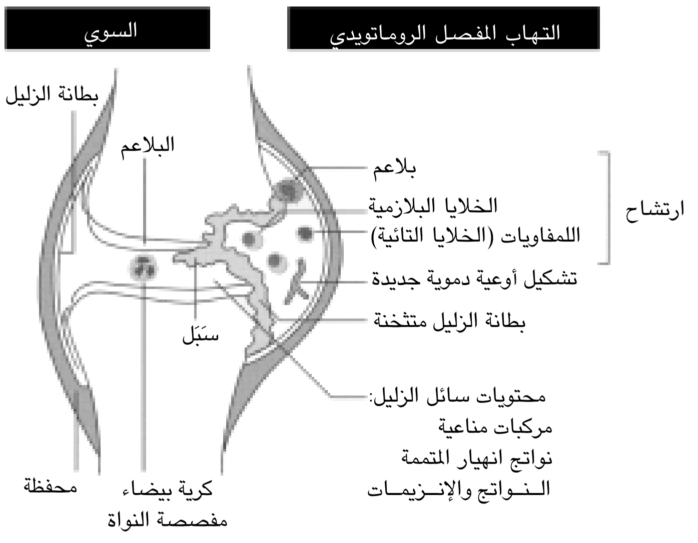
عولجت المريضة بالمضادات الحيوية بجرعات كبيرة و تم غسيل المفصل عبر المنظار. أظهر زرع الدم والسائل الزليلي نمو المكورات العنقودية الذهبية. تلقت معالجة بالمضادات الحيوية لمدة ستة أشهر بالإضافة للعلاج الطبيعي (Physiotherapy) المكثف، وعلى كل حال فإن حالة الركبة كانت قد تدهورت بسبب العدوى ولم تعد المريضة قادرة على بسط الركبة بشكل مستقيم أو المشي أكثر من بضعة ياردات. تم تأخير استبدال المفصل لمدة ستة أشهر لإنقاص اختطار العدوى في البديل.

(الجدول 10-2): الأنماط الشائعة لداء المفصل الالتهابي

أنماط الالتهاب المفصلي	الأسباب الشائعة
أحادي المفصل	العدوى الجرثومية النقرس/ النقرس الكاذب اعتلال المفصل والفقار (خاصة التهاب المفصل التفاعلي)
قليل المفاصل	التهاب المفصل والفقار (خاصة التفاعلي والصدفي) النقرس/ النقرس الكاذب
عديد المفاصل	التهاب المفاصل الروماتويدي
متناظر	الذئبة الحمامية المجموعية
غير متناظر	التهاب المفصل الڤيروسي التهاب المفصل الصدفي

10-3-1 التهاب المفصل الإنتاني:

قد يحدث التهاب المفصل المقيح في مفاصل صحيحة سابقاً لأشخاص مؤهلين مناعياً، ولكن الاختطار يزداد بشكل كبير بوجود ضرر مفصلي سابق أو وجود عيب في المناعة، وخاصة شذوذات إنتاج الأضداد أو العدلات (Neutrophils) (وغالباً ما تكون الشذوذات الأخيرة عقابيل علاجية). من المحتمل أن الضرر المفصلي يزيد من اختطار الإنتان بسبب السماح بزيادة دخول الكائنات الحية إلى المفصل. إن المصابين بالتهاب المفصل الروماتويدي لديهم ميل خاص لحدوث إنتان المفصل و يعزى ذلك جزئياً للمعالجة بالكورتيكوستيرويدات ولتضرر المفصل، ولكنه يعزى أيضاً للعيوب المناعية الغامضة المترافقة مع الداء ذاته. يلخص (الجدول 10-3) البكتريا الأكثر شيوعاً في التهاب المفصل الإنتاني.



(الشكل 10-1): تمثيل تخطيطي للمفصل. أحد الجانبين سوي، أما الجانب الآخر فيظهر مظاهر إمراضية مميزة لالتهاب المفصل الروماتويدي

(الجدول 10-3): التواتر النسبي للمسببات الجرثومية في التهاب المفصل الإنتاني في المملكة المتحدة

المكورات العنقودية الذهبية	٪40
المكورات الرئوية (Pneumococcus)	٪10
مكورات عقدية أخرى	٪18
المستدمية النزلية (Hemophilus influenzae)	٪7
العصيات سالبة الجرام (Gram negative)	٪12
المكورات البنية (Gonococcus)*	٪1>

**عدوى المفصل بالمكورات البنية أكثر شيوعاً في أمريكا الشمالية وأستراليا.*

إن التهاب المفصل الإنتاني هو حالة طبية إسعافية . يترافق تأخير المعالجة بازدياد اختطار ضرر المفصل الوخيم ومع نسبة وفيات عالية في المرضى منقوصي المناعة (Immunocompromised).

ـ **عدوى المكورات البنية والمكورات السحائية:** قد تترافق بالتهاب المفصل. وتترافق هذه الحالة في الأعم الأغلب مع مرض إنتاني دموي (Septicemic) دون الحاد. ومن الممكن عزل المكروب من الدم والسائل الزليلي. وعلى كل حال فإنه من الممكن أيضاً حدوث اعتلال مفصلي مُتوَاسط بالمركب المناعي في حالة العدوى بالمكورات السحائية والذي يقدم عادة بعد 7-10 أيام من بداية حدوث العدوى ويترافق بانخفاض مستويات مستضد المكورات السحائية في المصل، ارتفاع مستويات الأضداد بالإضافة إلى دلائل استهلاك (Consumption) المتممة. وهذه المظاهر السابقة كلها توحي بالمرض المتوَاسط بالمركب المناعي.

ـ **داء لايم (Lyme's disease):** ينجم عن الإصابة بالملتوية (Spirochaete) المحمولة بالقراد، *البورلية البورجدورفيرية (Borrelia burgdorferi)*، ويترافق بالتهاب مفصلي مزمن يصيب المفاصل الكبيرة. تظهر الإصابة الأولى بعد عدة أشهر من لدغة القراد البدئية ويكون السير ناكساً ومهاوداً ولكنه قد يكون ثابتاً ويترافق مع التخرب المفصلي. يصعب عزل الجراثيم من المفصل ولكن يمكن كشف الاستجابة الضدية. يمكن أن يكون الالتهاب متوَسطاً جزئياً بآليات فرط تحسسية ولكنه يتحسن بعد العلاج بالمضادات الحيوية مما يوحي بأن الجراثيم تلعب دوراً في الإمراض.

التهاب المفصل الڤيروسي: من الشائع جداً حدوث الآلام المفصلية والعضلية في العدوى الڤيروسية الحادة، بينما يكون التهاب المفصل الالتهابي أقل شيوعاً. قد تسبب العداوى مثل الحصبة الألمانية (Rubella)، النكاف (Mumps) والتهاب الكبد البائي (Hepatitis B) التهاباً مفصلياً عابراً قد يكون ناجماً عن اشتراك العدوى المباشرة مع فرط التحسس. وقد يحدث ذلك أيضاً بعد التمنيع بڤيروس الحصبة الألمانية الحي الموهن .إن السبب الڤيروسي الأكثر شيوعاً لالتهاب المفصل في

البالغين هو الفيروس الصغير ب 19 (parvo-virus B19) (الذي يسبب في الأطفال مرضاً حموياً بسيطاً مع طفح نمطي (الخد المصفوع)). وهو يسبب التهاباً مفصلياً عديداً محيطياً متناظراً (مشابه إكلينيكياً لالتهاب المفصل الروماتويدي الباكر) وهو يهدأ عادة خلال أسبوعين ولكنه قد يستمر لعدة أشهر أحياناً.

التهاب المفصل المتواسط مناعياً: لا يمكن التمييز دائماً بوضوح بين التهاب المفصل بالعدوى الفعالة وبين الالتهاب المتواسط مناعياً كما يبدو ممن السرد السابق. هناك أشكال أخرى من الالتهاب المفصلي يبدو أنها تُحرَض بالعدوى و هي تنهج سيراً دون حاد، ناكساً أو مزمناً. ويعتبر التهاب المفصل التفاعلي الشكل الأكثر شيوعاً من هذه المجموعة وسوف يناقش بشكل أوسع في (القسم 10-5). سوف يبدو جلياً للعيان أيضاً من خلال دراسة الأقسام التي تبحث التهاب المفصل الروماتويدي، التهابات المفاصل والفقار الأخرى والتهاب المفصل المزمن اليفعي مدى المحاولات التي بذلت لتفسير أغلب أشكال مرض المفصل الالتهابي المزمن من حيث الاستجابة غير الملائمة لعضوية غير مميزة. ولربما كان نجاح تطبيق هذا النموذج أوضح ما يكون في حالات التهاب المفاصل والفقار (انظر الفصل 10-5). من الاضطرابات الأخرى التي يكون فيها الالتهاب المفصلي مُتوَسط مناعياً الحمى الروماتزمية (Rheumatic fever) وقد بحثت في الفصل الثاني وفرفرية هينوخ ـ شونلاين (Henoch-Schönlein purpura) والتي بحثت في الفصل التاسع.

10-4 التهاب المفصل الروماتويدي:

10-4-1 التشخيص:

التهاب المفصل الروماتويدي داء شائع يصيب 1-2٪ من السكان البالغين، أكثر شيوعاً بين عمر 25-55 سنة. والقدوم الأكثر شيوعاً هو الالتهاب المفصلي العديد المتناظر المخاتل (Insidious) وبالرغم من أن التظاهرات المجموعية قد تكون موجودة منذ البداية؛ فإنها تتطور أكثر عادة مع تقدم المرض (الجدول 10-4). يتم تشخيص التهاب المفصل الروماتويدي على أساس إكلينيكي كما توضح (الحالة 10-2).

(الحالة 10-2) التهاب المفصل الروماتويدي:

بدأت شكاية هذه المرأة ذات السبعة والثلاثين عاماً من آلام في المعصمين بالتطور التدريجي خلال ثلاثة شهور ولم تراجع طبيبها إلا عندما أعاقها الألم والتيبس الصباحي عن رعاية حديقتها. لدى فحص المريضة كان معصميها وكذلك المفاصل السنعية السلامية (Metacarpophalangeal) متورمة ومئلامة (Tender) في كلتا اليدين ولكن بدون تشوهات. لم تكن هناك عقيدات أو آفات التهابية وعائية. لدى إجراء الاستقصاءات وجد ارتفاع مستوى البروتين التفاعلي C (CRP) (27 مليجرام/ لتر) (المدى السوي< 10) لكن الهيموجلوبين وتعداد الكريات البيضاء كانا سويين. كان اختبار اللاتكس للعامل الروماتويدي سلبياً ولم يُكشف وجود الأضداد مضادة النوى.

كان التشخيص الإكلينيكي التهاب المفصل الروماتويدي الباكر وعولجت المريضة باستعمال إيبوبروفن (Ibubrufen). وبرغم بعض التحسن الأعراضي البدئي، فإن الألم والتيبس وتورم اليدين استمرت. وبعد شهر واحد ظهرت الإصابة بشكل مشابه في كلتا الركبتين حيث تم تحويل المريضة عندها إلى اختصاصي الروماتزم.

بعد ستة أشهر تلت القدوم البدئي ظهر لدى المريضة عقيدتان تحت جلد المرفق الأيسر وكانت صغيرة قاسية غير مؤلمة غير متحركة وغير مئلامة أيضاً. في هذه المرحلة أصبح اختبار العامل الروماتويدي إيجابياً (64/1) كما أظهرت الدراسة الشعاعية لليدين وجود تآكلات (Erosions) للعظم في الرؤوس السنعية. كان البروتين التفاعلي C لا يزال مرتفعاً (43 مليجرام/ لتر) لكن مستويات المتممة كانت سوية (C3 , C4).

في هذه المرحلة كانت هناك دلائل قاطعة بالدراسة الشعاعية على التهاب المفصل الروماتويدي وبالنظر إلى استمرار الاعتلال المفصلي تم تغيير المعالجة إلى جرعة بسيطة أسبوعية من الميثوتريكسات (Methotrexate) أدت إلى السيطرة على الالتهاب المفصلي لعدة سنوات مع عدم تطور تآكلات أخرى.

(الجدول 10-4): المظاهر خارج المفصلية الأكثر شيوعاً في التهاب المفاصل الروماتويدي

1- الدم	فقر الدم
	قلة العدلات
2- الجلد	العقيدات الروماتويدية
	التهاب الأوعية
	قرحات الساق المزمنة
3- العيون	التهاب ظاهر الصلبة والتهاب الصلبة (Episcleritis and scleritis)
	التهاب القرنية والملتحمة الجاف
4- الأعصاب	متلازمة النفق الرسغي
	اعتلال الأعصاب المحيطي
	انضغاط الحبل الرقبي أو الجذور العصبية
5- الصدر	التهاب التامور
	التهاب الجنبة ـ الانصباب الجنبي
	عدوى الصدر
	عقيدات الرئة الروماتويدية
	التهاب الأسناخ المليف
6- النسيج اللمفاني	تضخم العقد اللمفية
	ضخامة الطحال
	ضخامة الكبد
7- مجموعي	التوعك
	الحمى
	عوز الوزن

2-4-10 السيرولوجيا (Serology):

لا يوجد اختبار مشخص لالتهاب المفصل الروماتويدي. يندرج المصابون بهذا الداء ضمن مجموعتين: الأولى ذوو الداء الأقل وخامة عادة والذين يفتقدون العامل

الروماتويدي الجائل (التهاب المفاصل الروماتويدي سلبي المصل)، ومجموعة أكبر (حوالي 70٪) يكون المرض أكثر عدوانية لديهم مع إيجابية العامل الروماتويدي أو تتطور هذه الإيجابية لاحقاً (التهاب المفصل الروماتويدي إيجابي المصل). وفي المجموعة الأخيرة يظهر المرض خارج المفصلي بشكل مسيطر. يعتبر العامل الروماتويدي ذو قيمة أكبر في المآل عنه في التشخيص. و يرجع العامل الروماتويدي في هذا السياق إلى الأضداد من صنف الجلوبولين المناعي M التي تربط الجلوبولين المناعي المتكدس (Aggregated) كمستضد لها (انظر الفصل 19). لا تفيد العوامل الروماتويدية من صف الجلوبولين المناعي G أو A من الناحية الإكلينيكية.

لا تملك الاختبارات السيرولوجية الأخرى إلا قيمة بسيطة في التهاب المفاصل الروماتويدي (الجدول 10-5) توجد الأضداد مضادة النوى (ANA) في 40٪ من الحالات ولكن عيارها منخفض عادة ومن صنف الجلوبولين المناعي M. ومثل هذه الأضداد توجد في حالات أخرى عديدة.قد تكون مستويات العامل الثالث للمتممة C3 والعامل الرابع C4 في المصل سوية أو مرتفعة بسبب تفاعل الطور الحاد (انظر الفصل 1) يرتفع أيضاً البروتين التفاعلي C (متفاعل آخر للطور الحاد) وخاصة في التهاب المفصل الروماتويدي الفعال. وهذا يساعد في التمييز بين التهاب المفصل الروماتويدي الفعال عن الذئبة الحمامية المجموعية الفعالة (الجدول 10-5).

3-4-10 الباثولوجيا:

إن التغير الباثولوجي الأبكر في التهاب المفصل الروماتويدي هو الارتشاح بالكريات البيضاء العدلات مفصصة النوى والخلايا وحيدة النواة حول الأوعية الدموية الدقيقة في النسيج الرخو الضام تحت الغشاء الزليلي. ومع ترقي الداء تتراكم أعداد كبيرة من الخلايا التائية، البلاعم والخلايا البلازمية في هذا النسيج و يتسمك الغشاء الزليلي بشكل ملحوظ بسبب تكاثر الأرومات الليفية وهجرة البلاعم. تزداد مساحة السطح وينطوي في زغابات، تتكون أوعية جديدة وتظهر بعض الأوعية الدموية في بعض التراكيب المتخصصة في هجرة اللمفاويات والمدعوة الوريدات البطانية المرتفعة (High endothelial venules) (انظر القسم 1-7).

تتطور أيضاً جريبات لمفانية ثانوية. وبالنتيجة يشابه التركيب الهيستولوجي ما يشاهد في العقدة اللمفية المفعّلة مما يؤكد الدرجة العالية من الفعالية المناعية في التهاب المفصل الروماتويدي.قد تتشكل كميات كبيرة من سائل الزليل (وخاصة في المفاصل الكبيرة) الذي يحوي عدداً كبيراً من العدلات مفصصة النوى المهاجرة من الدم.

يملك هذا النسيج الالتهابي المزمن تأثيرات مخربة متعددة للمفصل، فأولاً تسبب الطبقة المبطنة المتضخمة على حواف المفصل (والمعروفة بالسَبَل Pannus) تآكل الغضروف والعظم المستبطن. وثانياً تحث السيتوكينات الخلايا الغضروفية والأرومات الليفية على إنتاج الإنزيمات التي تسبب انهيار المطرس (Matrix) خارج الخلوي حول هذه الخلايا. وثالثاً، فإن زوال حبيبات العدلات (Degranulation) في سائل الزليل قد يسبب ضرر سطح الغضروف بشكل مباشر (الشكل 10-1).

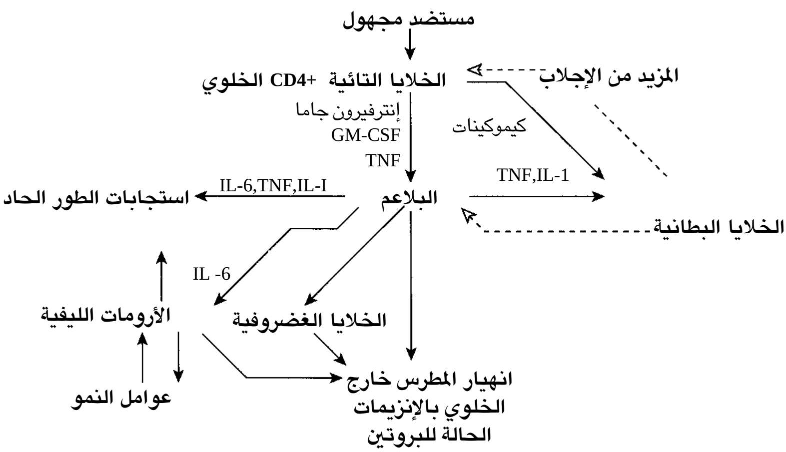
(الجدول 10-5): بعض الموجودات المختبرية في التهاب المفصل الروماتويدي الفعال بالمقارنة معها في الذئبة الحمامية المجموعية الفعالة

	التهاب المفصل الروماتويدي	**الذئبة الحمامية المجموعية**
* **العامل الروماتويدي**	إيجابي في 70٪	إيجابي في 30٪
ـ العيار	مرتفع	منخفض
* **الأضداد مضادة النوى**		
ـ الصنف	الجلوبولين المناعي M	الجلوبولين المناعيG
ـ العيار	منخفض	مرتفع
* **ربط الدنا** ـ نسبة المرضى الإيجابيين	40٪	95٪
نسبة المرضى الإيجابيين	< 10٪	70-85٪
مستويات المتممة C3 و C4	سوية أو مرتفعة	منخفضة أو سوية
البروتين التفاعلي C	مرتفع	سوي عادة
الفحص بالتألق المناعي لخزعة من الجلد*	سلبية	إيجابية
مستويات الجلوبولين المناعي G المصلية	سوي عادة	غالباً مرتفع

** الاختبار (اختبار شريط الذئبة Lupus) مذكور بالتفصيل في الفصل 11*

4-4-10 الإمراض المناعي:

إن النموذج الأكثر تقبلاً لإمراض التهاب المفصل الروماتويدي بأنها عملية تقودها الخلايا التائية +CD4 بحيث تتواسط التخريب المفصلي بشكل رئيسي عن طريق تفعيل البلاعم (الشكل 10-2). تم تلخيص بينات اكتناف الخلايا التائية في التهاب المفصل الروماتويدي في (الجدول 10-6). لازال المستضد الذي يقود هذه الخلايا التائية مجهولاً بالرغم من اقتراح مستضدات ذاتية ومحرضات مكروبية محتملة عديدة. وسوف يتم بحث ذلك بشكل أوسع في القسم التالي.



(الشكل 10-2): كيفية سيطرة الخلايا التائية +CD4 على الحوادث المؤدية لضرر المفصل في التهاب المفصل الروماتويدي

(TNF = عامل نخر الورم GM-CSF = العامل المنبه لمستعمرات المحببات ـ البلاعم IL = إنترلوكين)

يتم إنتاج أعداد كبيرة من الوسائط الالتهابية في الغشاء الزليلي المصاب بالتهاب المفصل الروماتويدي (الشكل 10-2) وتعبير «حساء السيتوكينات» (Cytokines soup) كان الوصف الباكر لإنتاج السيتوكينات في التهاب المفصل الروماتويدي، وما ينجم من العديد من السبل المختلفة المؤدية لتضرر المفصل

(وبمقتضى ذلك لا توجد طريقة بسيطة لتثبيط هذه العملية). برزت بعض الأنماط من هذه الشواش (Chaos) الالتهابية الواضحة مع الإشارة إلى أن عامل نخر الورم ألفا (TNF-α) يلعب دوراً مركزياً في هذه العملية الالتهابية (الشكل 10-3).

يسبب تثبيط هذه السيتوكينات بالأضداد المعدلة إنقاص إنتاج أغلب الوسائط الالتهابية الأخرى في محيط الخلية. وعندما يتم إعطاء هذه الأضداد للمرضى يحدث تحسن نمطي للالتهاب المفصلي.

انتقد بعض الباحثين نموذج التهاب المفصل الروماتويدي على أساس أنه داء تقوده الخلايا الالتهابية ؛ حيث يبين هؤلاء أن المحاولات المبذولة للتعرف على المستضد الذاتي كانت فاشلة وإلى أن سيتوكينات الخلية التائية مثل الإنترلوكين 2 والإنترفيرون جاما يصعب كشفها في الغشاء الزليلي المصاب بالالتهاب الروماتويدي بالمقارنة مع السيتوكينات المشتقة من البلاعم مثل عامل نخر الورم ألفا، إنترلوكين 1 وإنترلوكين 6 الموجودة بغزارة. طورت نماذج بديلة تم التركيز فيها على اضطراب وظيفة البلاعم والأرومات الليفية. وعلى كل حال فإن البينات ترجح بشكل مستمر كفة نموذج الخلايا التائية (الجدول 10-6).

ركزت النماذج الباكرة لإمراض التهاب المفصل الروماتويدي حول الالتهاب الذي يقوده تفعيل المتممة المثار بالمركبات المناعية الحاوية للعوامل الروماتويدية والجلوبولين المناعي G. يستشعر الآن أن دور العامل الروماتويدي أقل مركزية في التهاب الغشاء الزليلي في التهاب المفصل الروماتويدي بالرغم من احتمال وجود دور له في دوام الالتهاب الزليلي. يبدو أن العامل الروماتويدي والمتممة يلعبان دوراً أكبر في التظاهرات خارج المفصلية لالتهاب المفصل الروماتويدي وخاصة التهاب الأوعية.

10-4-5 السببيات:

هناك ارتباط لدى الأوربيين بين امتلاك هلا DR4 و DR1 (مستضد الكريات البيض البشرية HLA) وبين التهاب المفصل الروماتويدي إيجابي العامل الروماتويدي. ويصبح هذا الارتباط أقوى مع ازدياد وخامة المرض ووجود

التظاهرات خارج المفصلية (الجدول 10-7). تم وصف ارتباطات مختلفة في مجموعات إثنية أخرى، ولم تظهر بوضوح أي صلة عامة مع ارتباط DR4/DR1 إلى حين تم التعرف بالتفصيل على تركيب جزيئات الـ DR على مستوى الحمض الأميني. وقد سمح ذلك بمقارنة الألائل (Allels) المختلفة الخاصة بالـ DR المرتبطة بالتهاب المفصل الروماتويدي. والنتيجة أن كل الألائل المرتبطة بالتهاب المفصل الروماتويدي تملك متوالية مميزة لخمسة أحماض أمينية بجانب المنطقة الرابطة للببتيد في سلسلة بيتا من الـ DR وتعرف هذه المتوالية بالحاتمة المشتركة (Shared epitope). يترافق امتلاك نسختين من الحاتمة المشتركة (واحدة موروثة من كل والد) مع اختطار زائد لحدوث المرض الوخيم. يبدو أن هناك جينات (Genes) أخرى تبدو هامة في تحديد الاستعداد للإصابة بالتهاب المفصل الروماتويدي ولكن يبدو أن الارتباط مع الحاتمة المشتركة هو الأقوى.

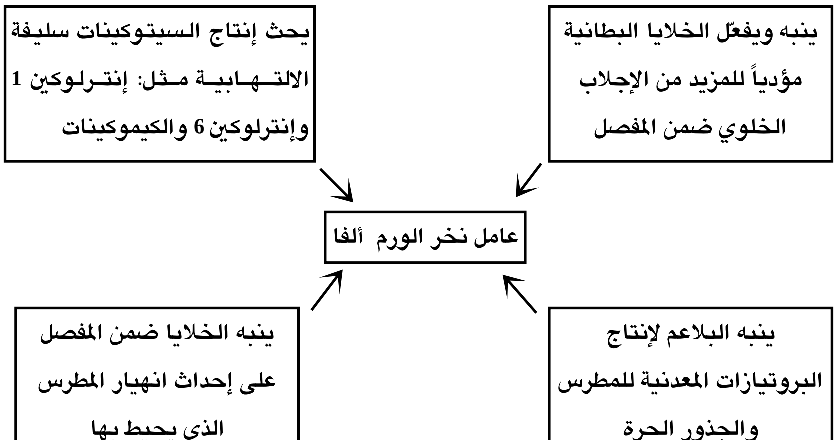
(الجدول 10-6): البينات على دور الخلايا التائية الأساسي في إمراضية التهاب المفصل الروماتويدي

* الارتشاح الكثيف للغشاء الزليلي الروماتويدي بالخلايا التائية الناضجة (بشكل رئيسي +CD4) الحاملة لواصمات التفعيل.

* الارتباط الوثيق للداء مع تعدد الأشكال للصف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) أي +DR4.

* المعالجة الموجهة ضد الخلايا التائية (مثل: سيكلوسبورين) فعالة.

* أغلب النماذج الحيوانية تعتمد بشكل فائق على الخلايا التائية.



(الشكل 10-3): الدور الأساسي لعامل نخر الورم ألفا في السيطرة على التهاب الغشاء الزليلي الروماتويدي

(الجدول 10-7): ازدياد قوة الارتباط بين التهاب المفصل الروماتويدي مع DR4 وبين وخامة المرض

	نسبة DR4 المئوية ٪
الرجل البريطاني الصحيح (الشاهد)	40
التهاب المفصل الروماتويدي الطفيف	50-40
التهاب المفصل الروماتويدي الوخيم إيجابي المصل	70
التهاب المفصل الروماتويدي مع وجود الداء خارج المفصلي	90

لا تزال العوامل البيئية المؤهبة لالتهاب المفصل الروماتويدي غامضة. فقد افترض وجود أعداد كبيرة من المستضدات الذاتية المحتملة بما في ذلك مستضد الكولاجين نمط 2 (البروتين الرئيسي في الغضروف) ومستضدات مفصلية أخرى، بروتينات الصدمة الحرورية، جزيئات الـ DR الحاوية للحاتمة المشتركة والجلوبولين المناعي G. هناك بعض البينات على المحاكاة الجزيئية بين هذه المستضدات وبروتينات بعض المكروبات الشائعة. تم اكتشاف استجابات الخلايا التائية والبائية لمثل هذه المستضدات في بعض مرضى التهاب المفصل الروماتويدي وليس في الكل

ولكن لم يتوضح بعد اعتداد هذه الموجودات. ومن الأسباب المقترحة أيضاً العدوى الثابتة بالمكروبات من مثل المتفطرات اللانموذجية(Atypical mycobacteria) والمفطورات (Mycoplasma) ولكن البينة على ذلك ضعيفة أيضاً. طورت العديد من النماذج الحيوانية لالتهاب المفصل الروماتويدي و تم التركيز فيها على كلا ناحيتي العدوى والمناعة الذاتية وقد كان هناك بعض التشابه مع المرض البشري. فإن لم تكن هناك أسباب أخرى، فإن هذه النماذج تؤكد على أن الاستجابة الزليلية للإصابة محدودة الطيف وأن أغلب العوامل السببية السابقة مقنعة.

(الحالة 10-3) التهاب الأسناخ المليف (Fibrosing alveolitis) في التهاب المفصل الروماتويدي:

أُدخل مريض يبلغ من العمر 61 عاماً، ذو تاريخ لالتهاب المفصل الروماتويدي إيجابي المصل لمدة خمسة عشر عاماً، المستشفى لشكايته من ضيق نفس متزايد، آلام عضلية وعوز الوزن. كان المريض مدخناً في السابق (40 سيجارة يومياً) ولكنه لم يسبق له التعرض لغبار الفحم أو السيليكا.

لدى فحص المريض كان شاحباً و هزيلاً مع إيلام متعمم بالعضلات، كان هناك انصباب جنبي بسيط ثنائي الجانب مع فراقع (Crepetations) منتشرة في كلتا الساحتين الرئويتين. كان هناك إيلام في المفاصل مع وجود خلع جزئي في المفاصل السنعية السلامية لكلتا اليدين. كما وجدت ضخامة ثنائية الجانب في العقد اللمفية الرقبية والإبطية بدون ضخامة طحالية. أما الفحص العصبي والقلبي فقد كان سوياً.

أظهرت الاستقصاءات: ارتفاع البروتين التفاعلي C (81 مليجرام /لتر) مع فقر دم سوائي الصباغ (Normo-chromic) (95 جرام/لتر) أما تعداد الكريات البيضاء فقد كان سوياً. هناك ارتفاع في الجلوبولين المناعي G في المصل (44جرام/لتر) (المدى السوي 7.2-19) بالرغم من أن الجلوبولينات المناعية M و Aكانت سوية. كان العامل الروماتويدي إيجابياً بشدة بعيار 1280/1 المدى السوي 32/ < 1). لم تكن هناك أضداد قابلة للاكتشاف للدنا DNA أو للمستضدات النووية القابلة للاستخلاص (ENA) (انظر الفصل 19)، أما مستوى الإنزيمات العضلية في المصل فقد كان سوياً.

أظهرت الدراسة الشعاعية تآكلاً في كلا المعصمين وخلع جزئي للمفصل الأطلسي المحوري (Atlanto-axial) أظهرت رشافة سائل الجنب عدم وجود خلايا خبيثة وكان هناك القليل من الكريات البيض مفصصة النوى واللمفاويات. كان المحتوى البروتيني عالياً (25 جرام/ لتر) مع وجود العامل الروماتويدي في السائل. تم تشخيص الحالة بأنها انصبابات الجنب الروماتويدية والتهاب الأسناخ المليف.

كانت الزلة التنفسية سريعة الترقي واستمر المريض بالتدهور برغم إعطاء الكورتيكوستيرويدات والسيكلوفوسفاميد (Cyclphosphamide) وريدياً. أظهر تشريح الجثة وجود التهاب الأسناخ المليف في كلتا الرئتين وهو من المضاعفات نادرة الحدوث وسيئة المآل في التهاب المفصل الروماتويدي. إن بدء حدوث المضاعفات الخطيرة لالتهاب المفصل الروماتويدي ليس بالأمر غير المعتاد وحتى بعد فترات طويلة من وضع التشخيص مبدئياً.

6-4-10 المضاعفات:

المضاعفة الرئيسية لالتهاب المفصل الروماتويدي هي العجز البدني بسبب تضرر المفصل. التاريخ الطبيعي للالتهاب مختلف ولكن هناك عوامل معينة تترافق مع تطور المرض (الجدول 10-8). تتضمن المضاعفات المجموعية لالتهاب المفصل الروماتويدي تلك المظاهر المدرجة في (الجدول 10-4). المضاعفة الخطيرة على المدى الطويل هي تطور الداء النشواني (Amyloidosis) (انظر الفصل 9) بالإضافة لاحتمال الاكتناف الكلوي القاتل. يبدي المصابون بالتهاب المفصل الروماتويدي أيضاً ازدياد الاستعداد للإصابة بالعداوي الوخيمة أو المعاودة سواء عولج المريض بالستيرويدات أم لم يعالج.

قد تظهر ضخامة الطحال وقلة العدلات في بعض المرضى ويدعى هذا الاشتراك بمتلازمة فلتي (Felty) ولدى هؤلاء المرضى إصابة بالتهاب المفصل المخرب وتواتر مرتفع لحدوث المظاهر خارج المفصلية بما في ذلك التهاب الأوعية. من الشائع بشكل خاص حدوث العداوى الجرثومية وخاصة فيمن لديهم تعداد العدلات الأخفض. غالباً ما يملك المصابون بمتلازمة فلتي تاريخاً عائلياً لالتهاب المفصل الروماتويدي والارتباط مع مستضد البيض البشري HLA DR4 قوي. يختلف سبب قلة العدلات من مريض لآخر: قد يحدث التراكد(Sequestration) ضمن الطحال المؤدي لقصر فترة حياة الكريات في بعض المرضى بينما يحدث توقف النضوج للعدلات في نقي العظم في حوالي 50٪، قد يترافق ازدياد عدد الخلايا التائية +CD3 +CD8 مع هذا الكبت.

4-7-10 التدبير العلاجي:

إن تدبير التهاب المفصل الروماتويدي هو عملية متعددة المجالات (الجدول 10-9)، وهي مصممة للسيطرة على المرض وإنقاص العجز. يستعمل التدبير الدوائي النمطي أسلوباً متبعاً يبدأ بأدوية محدودة القوة و قليلة السمية (مثل الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية وهي جيدة في تخفيف الألم والتيبس ولكنها لا تمنع تضرر المفصل) ومن ثم الانتقال إلى أدوية أكثر قوة وسمية بالتدريج إذا لم تحدث استجابة للأدوية البدئية. تملك هذه الأدوية (أدوية الصنف الثاني أو الأدوية

المعِّدلَة Modifying للمرض) بعض القدرة على تأخير تطور الضرر المفصلي في التهاب المفصل الروماتويدي.

(الجدول 10-8): التاريخ الطبيعي لالتهاب المفصل الروماتويدي

النتيجة	المرضى٪
* الهدأة	
ـ بدون تشوهات	20
ـ مع تشوهات بسيطة	25
* الثبات مع تشوهات مختلفة	45
* التطور للعجز التام	10
ـ العوامل الضائرة Adverse:	
ـ ارتفاع عيار العامل الروماتويدي في المصل.	
ـ المظاهر التالية: الحدوث المخاتل، التهاب المفصل المتناظر، فوق عمر 50 سنة.	
ـ التآكل المفصلي بالدراسة الشعاعية.	
ـ الظهور الباكر للعقيدات أو التهاب الأوعية.	
ـ الداء الفعال الثابت في السنة الأولى للتظاهر.	
ـ امتلاك الحاتمة المشتركة: ووجود نسختين أسوأ من النسخة الواحدة.	

هذا الأسلوب المتبع آخذ بالتغير للعديد من الأسباب: أولاً. لا يعتبر التهاب المفصل الروماتويدي سبباً للعجز الوخيم فحسب ولكنه قد يترافق أيضاً مع ازدياد نسبة الوفيات، فالمرضى الذين لديهم نسبة إعاقة كبرى لديهم فترة بقيا خمس سنوات قابلة للمقارنة مع داء الشرايين التاجية الوخيم. ثانياً. يحدث الكثير من الضرر المفصلي متعذر العكس خلال سنتين من بداية التهاب المفصل الروماتويدي. ثالثاً. تقارن السمية المثبتة لأدوية الخط الثاني مثل سلفاسالازين (Sulphasalazine) وميثوتريكسات (Methotrexate) مع سمية الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية المعروفة تاريخياً بأنها أسلم وآمن.

أدى التعرف على هذه العوامل لازدياد النزوع للاستعمال الباكر للأدوية المعدلة للمرض وخاصة في الأشخاص الذين يستشعر بسوء مآل المرض لديهم، وفي هذا السياق فإن السلفاسالازين والميثوتريكسات هي أكثر الأدوية استعمالاً. تستعمل الكورتيكوستيرويدات بشكل واسع حيث تحقن مباشرة داخل المفصل المصاب بالالتهاب عادة لأن الاستعمال المجموعي قد يترافق بتأثيرات جانبية وخيمة بعد الاستعمال الطويل الأمد. هناك ميل متزايد لمشاركة الأدوية في المرض الوخيم أو العدواني كمحاولة لتحقيق الهدأة طويلة الأمد.عولجت أعداد قليلة من المرضى بمعالجة كيماوية شديدة العدوانية وزرع (Transplantation) الخلايا الجذعية (Stem Cells) الذاتية المنشأ (Autologous) مع بعض النجاح (انظر القسم 8-5-6)، ولكن لم تتضح بعد الفائدة طويلة الأمد لهذا الأسلوب.

تكمن الصعوبة الرئيسية لاستعمال الأساليب الأكثر عدوانية في تمييز المرضى ذوي المآل السيئ. الحاجة ماسة للبدء بالعلاج قبل حدوث الضرر المفصلي الواسع وذلك للوقاية من العجز واستعادة أمد الحياة السوي. وعلى كل حال فان التهاب المفصل الروماتويدي مرض شديد التنوع (الجدول 10-8)، وحتى مع اشتراك الواصمات الجينية، السيرولوجية والإكلينيكية فإن اختيار المرضى ذوي المآل السيئ لازال غير دقيق.

لا يعرف تماماً نمط عمل الأدوية مثل السلفاسالازين والميثوتريكسات (انظر الفصل 7)، وهناك أساليب أكثر رشداً للمعالجة لازالت قيد التطوير تهدف إلى التثبيط النوعي للسيتوكينات التي تعتبر مفاتيح العملية الالتهابية (خاصة عامل نخر الورم ألفا) أو الخلايا التائية. تعتمد هذه المعالجة المستهدفة حالياً على الأضداد أحادية النسيلة (Monoclonal) ولكن يبدو أنها ستستبدل بالعوامل الدوائية المستخدمة مع الوقت.

5-10 التهاب المفصل والفقار سلبي المصل:

تتضمن هذه المجموعة من الاضطرابات التهاب الفقار اللاصق، متلازمة رايتر والتهاب المفصل التفاعلي، اعتلال المفصل الصدفي والتهاب المفصل بالاعتلال المعوي.

تتميز هذه المتلازمات بغياب العامل الروماتويدي (سلبي المصل)، اكتناف الفقار وغالباً وجود التهاب مفصلي محيطي غير متناظر يميل لاكتناف المفاصل الكبيرة. من المظاهر الشائعة لهذه الاضطرابات التهاب موضع ارتكاز العضلات، الأربطة أو الأوتار في العظم أو ما يسمى التهاب الارتكاز (Enthesitis) وتستبطن الاكتناف الفقاري. يمكن أن يحدث التعظم في موضع التهاب الارتكاز و قد يؤدي ذلك في الفقار لالتحام الفقرات المتجاورة (القَسْط: Ankylosis). ترتبط كل الاضطرابات السابقة بقوة مع مستضد الكريات البيض البشري HLA B27 ويكون الارتباط أقوى في المصابين بالداء الفقاري المسيطر.

إن استعمال عبارة التهاب المفصل التفاعلي (Reactive arthritis) يحتاج بعض التعليق: بينما يمكن لأي عملية التهابية مفصلية محرضة بأي عدوى أن تدعى بالتفاعلية منطقياً ولكن هذا التعبير التشخيصي يحتفظ به لشكل من أشكال التهاب المفصل والفقار والذي سيوصف بالتفصيل لاحقاً.

(الحالة 10-4) التهاب الفقار اللاصق:

ظهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 21 عاماً بشكل ألم حاد وتورم في ركبة واحدة؛ ولدى الفحص كان هناك إيلام في المفصل مع تحدد في حركته. وأظهرت الدراسة الشعاعية تخلخل العظم حول المفصل. أظهرت الاستقصاءات ارتفاع سرعة التثفل (ESR 102 مم/ ساعة)، فقر دم بسيط (10.2 جرام/لتر) بدون وجود العامل الروماتويدي في المصل. تم بزل سائل الانصباب المفصلي حيث أظهر السائل زيادة تعداد الكريات البيض مفصصة النوى بدون جراثيم أو عامل روماتويدي. لم يحدد التشخيص في هذه المرحلة وعولج المريض تجريبياً بالإندوميثاسين حيث تحسن الالتهاب المفصلي.

بعد خمسة عشر شهراً تلت، تطور لدى المريض التهاب القزحية في العين اليسرى، ألم وتيبس في أسفل الظهر. كانت المفاصل المحيطية سوية ولكن يمكن الشعور بالألم في كلا المفصلين العجزيين الحرقفيين. أظهرت أشعة الحوض التغيرات النمطية لالتهاب الفقار المقسط وأظهر فحص التنميط النسيجي أنه كان إيجابياً للمستضد HLA B27. استمر المريض بالشعور بالألم المتناوب في الظهر خلال السنوات الخمس الأخيرة بالرغم من أن التمرين اليومي قد خفف من التيبس.

10-5-1 التهاب الفقار المقسط:

حالة التهابية مزمنة تصيب العمود الفقري والمفاصل العجزية الحرقفية (Sacroiliac) وهو مرض مترق يترافق فيه تحدد الحركة مع تعظم الأربطة بين الفقرات. وكما مر في (الحالة 10-4) فإن هذا المرض يصيب بشكل خاص الرجال بين عمر 15-30 سنة. يصاب 4 من 1000 من الرجال و 5 ٪ منهم لديهم تاريخ عائلي إيجابي. المضاعفات شائعة: في 25٪ يتطور التهاب القزحية (Iritis)، وفي 20٪ يحدث التهاب مفصلي محيطي بالرغم من أن كلتا الحالتين قد تمثلان عرض القدوم الوحيد. وتتضمن المضاعفات الأكثر ندرة: التليف الرئوي، القصور الأورطي (Aortic incompetence)، عيوب التوصيل القلبي، والداء النشواني.

الارتباط قوي جداً بين التهاب الفقار اللاصق وبين مستضد الكريات البيض البشرية B27 (HLA B27) فأكثر من 95٪ من المصابين إيجابيين لهذا المستضد. ولكن تواتر هذا المستضد (HLA B27) في السكان البيض السويين (3-10٪) يجعل الاختبار الإيجابي أقل فائدة فيمن يظن بوجود المرض لديهم، أما غيابه فيجعل تشخيص التهاب الفقار اللاصق بعيد الاحتمال بالرغم من أنه لا ينفيه بشكل قاطع.

السببيات غير معروفة بدقة. إن ازدياد الانتشار الهائل لالتهاب الفقار اللاصق في إيجابيي (HLA B27) يتشارك مع التهابات مفصلية أخرى تتلو العدوى مثل داء رايتر (انظر لاحقاً). ولقد تبين بقاء مستضدات نوعية للكائنات الحية المعدية في هؤلاء المرضى مما أوحى بإمكانية تحريض التهاب الفقار المقسط بالعدوى (في السبيل المعدي المعوي على سبيل الاحتمال) في الأشخاص إيجابيي (HLA B27)ذوي الاستعداد. ويدعم ذلك ما لوحظ من أن ثلثي المصابين بالتهاب الفقار المقسط لديهم آفات معوية التهابية لا أعراضية، بالرغم من أن ذلك قد يكون ناجماً عن الأدوية المضادة للالتهاب المستعملة في العلاج.

لا زالت العلاقة بين الالتهابات المفصلية و (HLA B27) غير مؤكدة ولكنها توضحت بالدراسات التي تستعمل الجرذان متصالبة الجينات (Transgenic) إن إدخال جين (Gene) ال (HLA B27) البشري ضمن الجرذان السليمة يتسبب في مرض متعدد الأجهزة يشابه التهاب الفقار المقسط. إن تطور هذا المرض معتمد على

التعرض للعضويات المعوية المطاعمة (Commensal) وعلى الأخص البكتريا المعوية (Enterobacter) وهذا يثبت أن الجينة هي عامل مؤهب مهم.

التمرين هو الجانب الأكثر أهمية في العلاج للمحافظة على قابلية التحرك (Mobility) الكاملة. بالإضافة إلى الأدوية المضادة للالتهاب لإنقاص الألم. قد تكون هناك حاجة لاستبدال المفصل وأحياناً جراحة الفقار.

(الحالة 10-5) داء رايتر:

كان القدوم المرضي في شاب يبلغ من العمر 19 سنة بتورم حاد في الركبة اليمنى والكاحل الأيسر مع ألم شديد في العقبين (Heels)، ولدى سؤال المريض أقر بوجود نجيج (Discharge) من القضيب وعسر تبول لمدة أربعة أيام. لدى فحص المريض وجد لديه التهاب ثنائي الجانب في وتر العرقوب (Achilles tendon) والركبة اليمنى والكاحل الأيسر، كما كان لديه قرحات فموية شبيهة بالقلاع (Aphthous) وقرحات حول قلنسوة القضيب. لم توجد آفات جلدية وبشكل خاص عدم وجود تقرن الجلد السيلاني (Keratoderma blenorrhagica) أو بثرات تحت الظفر.

وجد بالاستقصاءات ارتفاع سرعة التثفل (60مم/ساعة) ولكن الهيموجلوبين وتعداد الكريات البيض كانا سويين. كان اختبار اللاتكس للعامل الروماتويدي سلبياً كما كانت أشعة المفاصل سوية. أظهر السائل المفصلي المرتشف من الركبة اليمنى ازدياد الكريات البيضاء مفصصة النوى مع عدم وجود كائنات حية. لم تظهر المكورات البنية لدى زرع القيح الإحليلي أو من سائل المفصل ولكن كشف وجود دنا (DNA) المتدثرات بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز (PCR). وأظهر التنميط النسيجي أنه إيجابي لـ (HLA B27) وضع تشخيص داء رايتر وأعطي المريض الديكلوفيناك (Diclofenac) لتخفيف التهاب المفصل والأوتار أعراضياً، وبعد أربعة أيام تطور لدى المريض التهاب ملتحمة ثنائي الجانب وبعض رهاب الضوء (Photophobia).

على كل حال عوفي المريض تماماً بعد ستة أسابيع ولم ينكس ثانية، عولج التهاب الإحليل الناجم عن المتدثرات لديه بالدوكسيسيكلين (Doxycycline) وتم تقصي الشريك بحثاً عن العدوى المنقولة جنسياً.

10-5-2 التهابات المفاصل والفقار سلبية المصل الأخرى:

*** متلازمة رايتر والتهاب المفصل التفاعلي:**

يمكن اعتبار متلازمة رايتر والتهاب المفصل التفاعلي طيفاً من الأمراض يتراوح من اضطراب عديد الأجهزة يتصف بالتهاب مفصل التهابي، التهاب الإحليل، التهاب الملتحمة والتهاب العنبية وتغيرات جلدية (متلازمة رايتر) إلى مرض مقتصر على إصابة المفاصل (التهاب المفصل التفاعلي). بالنظر إلى جميع حالات التهاب المفصل والفقار فإن الصلة بالعدوى أوضح ما تظهر في حالة التهاب المفصل التفاعلي ومتلازمة رايتر: يبدو أن أغلب الحالات يتم تحريضها إما عن طريق عدوى *المتدثرات الحثرية (Chlamydia trachomatis)* المكتسبة جنسياً أو عن طريق عداوى جرثومية معينة تصيب المعي (خاصة الشيجيلة Shigella)، السالمونيلة (Salmonella)، العطيفة (Campylobacter) أو اليرسينية (Yersinia). إن الاختطار الكلي لحدوث هذه المتلازمة بعد عدوى محرضة حوالي 1٪ ، ويعتبر (HLA B27) عامل اختطار هاماً (80٪ من المرضى إيجابيين) . المرض أكثر شيوعاً في الرجال (1:3 ويميل لإصابة من هم دون سن 40 سنة).

يمكن كشف البروتينات والدنا (DNA) الجرثومية أو المتدثرية في المفاصل المصابة ولكن لم تكشف الكائنات الحية العيوشة (Viable) ينجم الاعتلال المفصلي بشكل رئيسي من استجابة الخلية التائية للمستضد الجرثومي المنحجز (Sequestered). يتم العلاج بحقن الكورتيكوستيرويدات ضمن المفصل، الأدوية المضادة للالتهاب والعلاج الطبيعي، قد يسرع علاج العدوى المحرضة بالمضادات الحيوية التعافي في التهاب المفصل المحرض بالمتدثرات و لكن التأثير هامشي. تهدأ أغلب الحالات خلال أشهر قليلة لكن حوالي 20٪ (غالباً إيجابيي B27) يتطور لديهم مرض فقاري ومفصلي محيطي مزمن. قد تحدث متلازمة رايتر وخيمة في العدوى بفيروس العوز المناعي البشري.

*** التهاب المفصل في الاعتلال المعوي:**

يتطور في 20٪ من المصابين بالتهاب القولون التقرحي حدوث التهاب مفصلي سلبي المصل بسيط الشدة يدعى التهاب المفصل في الاعتلال المعوي ويصيب المفاصل المحيطية. وبشكل معاكس فإن 5٪ من المصابين بالتهاب الفقار اللاصق لديهم إما التهاب قولون تقرحي إكلينيكياً أو داء كرون. يجب اعتبار مرض الأمعاء الالتهابي كسبب مستبطن في المصابين بمظاهر اعتلال المفصل والفقار سلبي المصل. توحي المظاهر الإكلينيكية المتراكبة لاعتلالات المفصل المتعلقة بـ (HLA B27) باكتناف آلية ممرضة مناعية مشابهة.

*** التهاب المفصل الصدفي:**

الصدفية (Psoriasis) مرض جلدي شائع (انظر الفصل 11). يتطور اعتلال المفصل الصدفي في 2٪ من المصابين، وقد يصيب المفاصل المحيطية أو الفقار. تسبق الصدفية التهاب المفصل بعدة سنوات وفي بعض الحالات النادرة عندما يأتي الالتهاب المفصلي أولاً فإن التشخيص قد يكون صعباً. يفيد التاريخ العائلي للإصابة بالصدفية كدليل تشخيصي وتوجد التغيرات الصدفية النمطية في الأظافر في 80٪ من المصابين باعتلال المفصل الصدفي.

تماثل المعالجة معالجة التهاب المفصل الروماتويدي والمآل جيد عادة.

3-5-10 التهابات المفاصل سلبية المصل الأخرى:

إن الاضطرابات المذكورة أدناه لا تشترك بمظاهر إكلينيكية أو سببية مع التهابات المفاصل والفقار ولكنها تصنف معها تحت المصطلح الرخو و (العديم المعنى) لالتهاب المفصل سلبي المصل.

*** التهاب الغضروف العديد الناكس:**

حالة نادرة غير وراثية تتظاهر بالتهاب الغضروف ويترافق غالباً مع التهاب مفصلي. يصاب أغلب المرضى بالتهاب مفصلي عديد غير متناظر هاجر (Migratory) نوبي. يوضع التشخيص الوقتي على أساس التهاب مفصل روماتويدي سلبي المصل إلى حين حدوث الهجمات النمطية للالتهاب الغضروفي في الأذنين، الأنف والرغامى عادة. سبب الحالة غير معروف، تشاهد أضداد الغضروف في بعض المرضى، كما سجل وجود اللمفاويات التائية المتحسسة للمستضد الغضروفي في مرضى آخرين. وعلى كل حال فإن هذه التغيرات قد تكون ثانوية للضرر الغضروفي عوضاً عن أن تكون سبباً له.

(الحالة 10-6) متلازمة بهجت (Behçet's syndrome)

ظهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 32 عاماً من عائلة تركية بتدهور الإبصار وتورم الركبتين المؤلم ولدى سؤال المريض تبين وجود تاريخ يمتد إلى عشر سنوات مضت من الإصابة بقرحات فمية ناكسة ومترددة، وقصة أقل وخامة للإصابة بالتقرح التناسلي. لدى فحص المريض كانت حدة الإبصار لديه منخفضة بالإضافة إلى التهاب أوعية شبكية متورد، كان هناك قرحتان فمويتان بقطر 1سم بدون وجود أية قرحة تناسلية فعالة، وكان هناك التهاب الغشاء الزليلي في كلتا الركبتين. أظهرت الاستقصاءات ارتفاع سرعة التثفل (94 مم/ ساعة) بينما كان التعداد الدموي سوياً مع سلبية فحوص العامل الروماتويدي، الأضداد مضادة النوى وكذلك عدوى الڤيروس مضخم الخلايا وڤيروس العوز المناعي البشري. متلازمة بهجت كان التشخيص الإكلينيكي. عولج المريض بجرعة كبيرة من الكورتيكوستيرويدات والسيكلوسبورين مع استجابة جيدة بالرغم من أن حدة الإبصار لديه بقيت منخفضة بشكل دائم.

* **داء بهجت:** اضطراب مزمن عديد الأجهزة يصيب الرجال أكثر بقليل من النساء. أكثر المظاهر الإكلينيكية شيوعاً التهاب العنبية (Uveitis) المتكرر مع قرحات فمية وتناسلية. ولكن التهاب المفصل يتطور في 45٪ من المرضى وهو عرض القدوم في

15٪. يحدث التهاب الأوعية مع التهاب الوريد الخثري والاكتناف العصبي في 25-30٪ من الحالات. لا يوجد اختبار تشخيصي والتشخيص إكلينيكي كلية، ولقد نشرت مؤخراً معايير تشخيصية مقبولة دولياً. السبب مجهول بالرغم من اتهام المكورات العقدية. لا توجد معالجة نوعية بالرغم من الاستعمال الواسع للكورتيكوستيرويدات، أزاثيوبرين (Azathioprine) وفي الحالات الوخيمة سيكلوسبورين (Cyclosporine). قد يفيد الثاليدوميد (Thalidomide) في حالات القرحات الفمية التناسلية الحرونة. هناك ارتباط بين داء بهجت ووراثة النمط B51 من مستضد الكريات البيض البشرية (HLA B51). وبالإضافة إلى ذلك، هناك ارتباط بين المضاعفات المختلفة وبين المجموعات الفرعية المختلفة لهذا المستضد. يوحي ما سبق بأن الجينات المترافقة بشكل وثيق مع موضع (HLA-B) تحدد الاستعداد لكل نمط من المضاعفات.

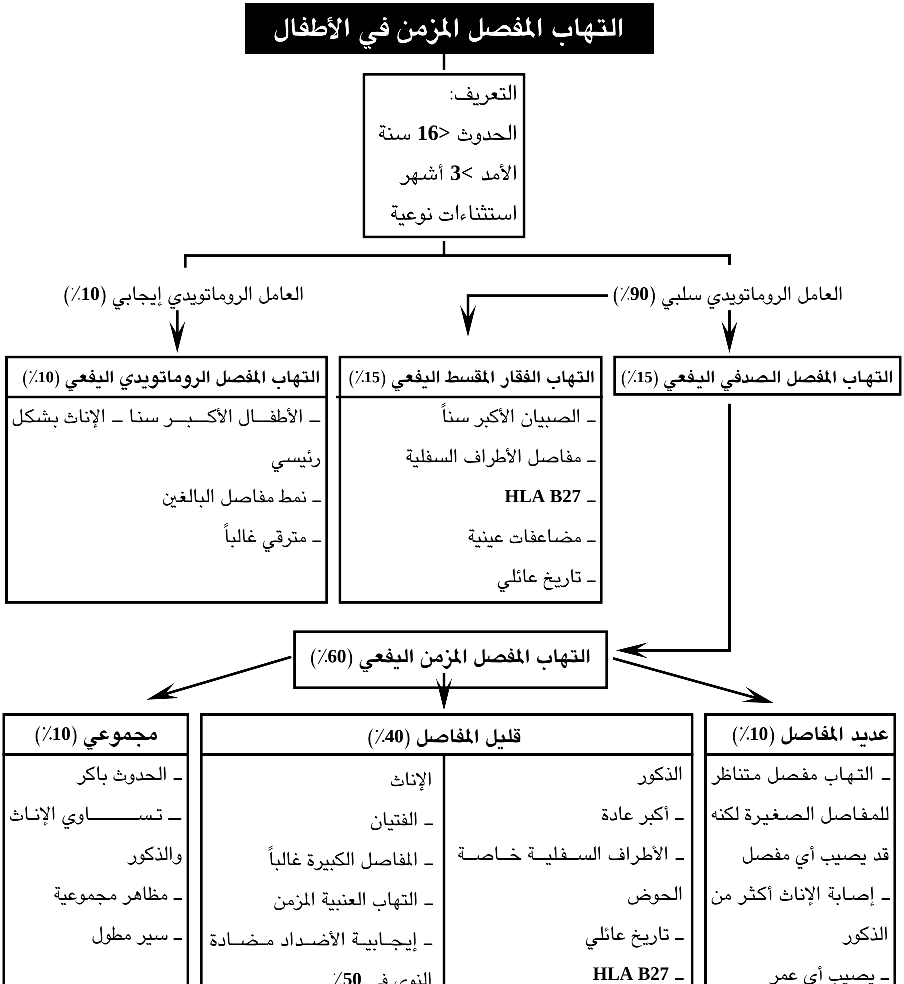
6-10 التهاب المفصل المزمن في الأطفال:

هذه مجموعة من الأمراض التي يبدأ فيها الالتهاب المفصلي قبل عمر 16 سنة، وهناك العديد من المتلازمات المختلفة. من المهم بدئياً استثناء الأمراض التي لا تشكل جزءاً من طيف التهاب المفصل المزمن اليفعي (Juvenile chronic Arthritis) وتتضمن: التهاب العضلات اليفعي (Polymyositis)، مرض النسيج الضام المختلط (Mixed connective tissue disease)، الحمى الروماتزمية الحادة، الذئبة الحمامية المجموعية، الاعتلال المفصلي بعد العدوى وأمراض المفصل المترافقة بعوز جاما جلوبولينات الدم (Hypogammaglobulinemia) أو الناعور (Hemophilia).

يقسم التهاب المفصل المزمن في الطفولة إلى ثلاثة مجموعات فرعية (الشكل 10-4)، لدى 10٪ من الحالات نسخة يفعية من التهاب المفصل الروماتويدي إيجابي المصل، سلوك هذه الحالات مشابه لمرض البالغين ويثبت وجود العامل الروماتويدي التشخيص. تميل الحالة للتطور إلى التخرب المفصلي الوخيم مع مضاعفات خارج

مفصلية لالتهاب المفصل الروماتويدي مثل العقيدات والتهاب الأوعية. في 15٪ أخرى من الحالات يكون لديهم التهاب الفقار المقسط اليفعي والذي يسلك أيضاً سيراً مشابهاً للشكل المشاهد لدى البالغين (الشكل 10-4).

في أغلب الأطفال 75٪ المصابين بالتهاب مفصل التهابي لا نوعي، يكون لديهم أمراض سلبية المصل تصنف في المملكة المتحدة وأوروبا بأنها التهاب المفصل المزمن اليفعي (JCA)، وفي الولايات المتحدة بأنها التهاب المفصل الروماتويدي اليفعي. من المرجح تغيير هذا النظام المشوش للتصنيف إلى نظام موحد حيث تعرّف جميع حالات التهاب المفصل المزمن في الطفولة بأنها نمط فرعي من التهاب المفصل اليفعي مجهول السبب. لم يتم تبني هذه القضية بعد بشكل عام و لا زلنا نستخدم التعبير التهاب المفصل المزمن اليفعي هنا (الشكل 10-4). يمكن أن يقسم التهاب المفصل المزمن اليفعي إلى مجموعات فرعية ثلاثة حسب أعراض القدوم البدئي. ففي المجموعة المجموعية يتظاهر المرض لدى الطفل بحمى، طفح، تضخم العقد اللمفية، تضخم الطحال، تضخم الكبد والتهاب التامور. أغلب هؤلاء الأطفال تحت سن الخمس سنوات ونسبة إصابة الإناث والذكور متساوية. يترافق المرض مع ارتفاع مستوى البروتين التفاعلي C، ارتفاع مستوى الجلوبولين المناعي G في المصل وكثرة الكريات البيض مفصصة النوى. يتحسن نصف هؤلاء المرضى خلال سنة واحدة ولكن المآل طويل الأمد سيئ في النصف الآخر بسبب تضرر المفصل والداء النشواني، والمعالجة المتخصصة حاسمة.



(الشكل 10-4): تصنيف التهاب المفصل المزمن اليفعي. تشير النسبة المئوية إلى النسبة من كل الأطفال المصابين بالتهاب المفصل المزمن

أما الداء الذي يصيب مفاصل قليلة فيشاهد أيضاً في الأطفال الصغار جداً ويميل لاكتناف المفاصل الكبيرة، ولكن الالتهاب المسبب للعجز ليس من مظاهر المرض. ومن المحتمل حدوث التهاب العنبية المؤدي للعمى بشكل مسيطر في هذه المجموعة. يحتاج جميع الأطفال المصابون بالتهاب المفصل المزمن اليفعي لتقصي

هذه الحالة المترقية الصامتة. يصيب الداء ذو الإصابة المفصلية العديدة الإناث بشكل سائد، التهاب المفصل هو المظهر المسيطر والمآل الأفضل فيمن يصابون في سن مبكرة.

تتضمن الاستقصاءات المفيدة في الأطفال المصابين بالتهاب المفصل المزمن ما يلي: سرعة تثفل الكريات الحمراء، قياس متفاعلات الطور الحاد مثل البروتين التفاعلي C (CRP) ومستويات الجلوبولينات المناعية في المصل. تميل كل الفحوص المذكورة للارتفاع مع ازدياد فعالية الداء. لا يوجد فحص تشخيصي بالرغم من أن وجود العامل الروماتويدي أو الأضداد مضادة النوى يفيد في التصنيف.

(الحالة 10-7) التهاب المفصل المزمن اليفعي:

أُخذت الطفلة البالغة من العمر سنتين إلى طبيبها الممارس العام بسبب عدم قدرتها على المشي، ووجد الطبيب أن ركبتها اليمنى متورمة ومئلامة (Tender) ولذلك حولها إلى أخصائي جراحة العظام الذي كان مهتماً لاحتمال إصابتها بالتهاب المفصل الإنتاني على الرغم من أن حالتها المجموعية كانت جيدة. كانت الأشعة السينية سوية. تم رشف السائل الزليلي تحت التخدير العام ولكنه كان عقيماً لدى إجراء الزرع. خف الألم قليلاً بالرغم من أن الركبتين كانتا ما تزالان متورمتين لدى الفحص. بعد شهرين أصبح الكاحل الأيسر لديها متورماً ومؤلماً أيضاً. أظهرت الاختبارات الدموية ارتفاع سرعة تثفل الكريات الحمراء (40مم/ ساعة)، سلبية اختبار العامل الروماتويدي، مع عيار منخفض (40/1) من الأضداد مضادة النوى المتجانسة (Homogenous ANA) لم تكشف أضداد الدنا (DNA)، كما كانت الجلوبولينات المناعية المصلية سوية. تم تشخيص الحالة بأنها التهاب مفصل يفعي قليل المفاصل وعولجت بالـ إيبوبروفين (Ibubrufen) وكانت الاستجابة جيدة. وعلى كل حال وبعد ثلاثة شهور كانت الركبة لا تزال متورمة وأعطيت حقنة ستيرويد ضمن المفصل تلاها برء الالتهاب الزليلي تماماً.

بدا أن إبصار المريضة كان سوياً لكن لدى إجراء التقصي العيني كُشف وجود التهاب عنبية أمامي مزمن وخيم والذي عولج بالستيرويدات الموضعية.

في عمر الأربع سنوات أصبح المرض المفصلي لديها في حالة هدأة تامة، ولكن بقي التهاب العنبية فعالاً بشكل متقطع و استمرت خاضعة للمتابعة العينية طويلة الأمد.

7-10 الذئبة الحمامية المجموعية (Systemic lupus erythematosus)

1-7-10 المظاهر الإكلينيكية:

الذئبة الحمامية المجموعية مرض عديد الأجهزة يصيب بشكل نموذجي النساء الشابات. يتميز بوجود الأضداد الذاتية للمستضدات النووية.مظهر القدوم الأكثر شيوعاً هو التهاب المفصل أو الآلام المفصلية (الجدول 10-10) يعاني كل المرضى تقريباً في النهاية من مشاكل مفصلية وآفات جلدية بينما هناك اكتناف رئوي، كلوي، عصبي أو دموي في نصف إلى ثلثي المرضى في وقت ما من المرض (الجدول 10-11).

تسبب التظاهرات اللانموذجية للذئبة الحمامية المجموعية صعوبات تشخيصية. يعتبر التهاب التامور الآفة القلبية الأكثر شيوعاً ولكنه عابر وخفيف عادة. قد تنجم النفخة في القلب عن التهاب الشغاف النمطي الذي يحدث في الذئبة الحمامية المجموعية (التهاب الشغاف حسب ليبمان ساكس Libman-Sacks endocarditis)، بالرغم من أن فقر الدم، الحمى وتسرع القلب هي أسباب أكثر تواتراً. بالمثل فان التهاب الجنبة (Pleurisy) والتهاب الرئة (Pneumonitis) شائعين ولكنهما يكونان عابرين وبسيطين. وفي نسبة ضئيلة من المرضى 10٪ هناك بينات إكلينيكية وشعاعية على المرض الرئوي الخلالي (Interstitial) المترقي المنتشر. وصفت المضاعفات الكلوية للذئبة الحمامية في (الفصل 9). هناك تعرّف متزايد على المظاهر العصبية في الذئبة الحمامية المجموعية (انظر القسم 17-6) وخاصة بتوفر التصوير بالرنين المغناطيسي النووي (Nuclear magnetic resonance). تُوسّع المظاهر الإكلينيكية طيف المرض العصبي والنفسي بدءاً بالصداع وحتى الذهان (Psychosis) وتتضمن المظاهر الشائعة: الخرف (Dementia)، الاكتئاب (Depression)، الاختلاجات (Convulsions)، الرَقَص (Chorea) وصداع الشقيقة (انظر الفصل السابع عشر).

(الجدول 10-10): مظاهر القدوم للذئبة الحمامية المجموعية

المظاهر	النسبة ٪
التهاب المفصل ـ الآلام المفصلية	62
الآفات الجلدية	20
الحمى، الدعث	4
فرفرية قلة الصفيحات	4
فقر الدم الانحلالي	4
المشاكل العصبية النفسية	4
الخثار الوريدي الراجع	2

(الحالة 10-8) الذئبة الحمامية المجموعية:

تظاهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 26 عاماً وذلك بألم وتيبس في الركبتين لمدة أربعة أسابيع. كان لدى المريضة تاريخ مرضي للإصابة بظاهرة رينو (Raynaud's phenomenon) لمدة ست سنوات. لدى الفحص كان لديها انصباب ثنائي الجانب في كلا مفصلي الركبتين ولكن المفاصل الأخرى كلها كانت سوية. لم يكن لدى المريضة آفات جلدية، إيلام عضلي، بيلة بروتينية أو حمى. عرضت نتائج الاستقصاءات ذات الصلة في (الجدول 10-1) وعلى أساس ذلك تم وضع تشخيص الذئبة الحمامية المجموعية وعولجت المريضة بالأسبيرين لأجل ألم ركبتيها. تحسنت المريضة خلال أربعة أسابيع وبقيت بدون أعراض بعد ذلك لمدة خمس سنوات. وخلال هذا الوقت بقيت الأضداد مضادة النوى إيجابية بنسبة (80/1)، وتراوحت فعالية ربط الدنا (DNA) من 40-80٪، وكانت مستويات مكونات المتممة C3 و C4 لديها منخفضة أحياناً. فيما بعد تطور لديها طفح لطخي ثنائي الجانب على اليدين والفخذين متماشياً مع الالتهاب الوعائي، وأصبحت ظاهرة رينو لديها أشد سوءاً في نفس الوقت.

اختفت المظاهر الجلدية تدريجياً بعد العلاج بالبريدنيزولون ومن ثم تم تخفيض جرعة الستيرويدات.

ظهرت الحالة في هذه المريضة بالتهاب المفصل وظاهرة رينو. كانت الحالة غير اعتيادية بسبب أن التهاب المفصل في الذئبة الحمامية المجموعية عادة ما يصيب المفاصل الصغيرة، لكن من المهم الملاحظة أنها بقيت بحالة جيدة تماماً وبدون معالجة لمدة خمس سنوات برغم الشذوذات السيرولوجية الثابتة.

(الجدول 10-1ج): استقصاءات (الحالة 10-8):

البروتين التفاعلي C	8 مليجرام/لتر (سوي)
العامل الروماتويدي	سلبي
الأضداد مضادة النوى	إيجابي (عيار 80/1 صف الجلوبولين المناعي G)
فعالية ربط الدنا مزدوج الطاق (ds DNA)	80٪ (السوي 0-30٪ رابط)
أضداد المستضدات النووية القابلة للاستخلاص	سلبي
مستويات المتممة المصلية	
مكون المتممة الثالث C3	0.35 جرام/لتر (المدى السوي 0.65-1.3)
مكون المتممة الرابع C4	0.50 جرام/لتر (المدى السوي 0.2-0.5)
الجلوبولينات المناعية المصلية	
الجلوبولين المناعي G	22 جرام/لتر (السوي 7.2-19)
الجلوبولين المناعي A	3.8 جرام/لتر (السوي 2-5)
الجلوبولين المناعي M	1.2 جرام/لتر (السوي 0.5-2)
خزعة الجلد السوي المتعرض للشمس (اختبار شريط الذئبة)	ترسبات حبيبية من الجلوبولين المناعي G والمتممة عند الوصل البشروي الأدمي.

يترافق وجود الأضداد مانعة التخثر الذئبية (Lupus anticoagulant) و/ أو أضداد مضادة الشحمي الفوسفوري (Antiphospholipid) بحدوث الخثار (Thrombosis) الوريدي أو الشرياني الدماغي، قلة الصفيحات والإجهاض المتكرر. تسبب مانعة التخثر الذئبية تطاول زمن التخثر في المختبر (In vitro) بينما تسبب التخثر في الأحياء (In vivo) وهي توجد مترافقة غالباً مع أضداد ذاتية أخرى للشحمي الفوسفوري مثل الأضداد مضادة الكارديوليبين (Cardiolipin) وإيجابية اختبار الزهري (Syphilis) الكاذبة. تم توضيح كيفية التفريق بين الذئبة الحمامية المجموعية المترافقة مع أضداد مضادة الشحمي الفوسفوري عن متلازمة أضداد مضادة الشحمي الفوسفوري البدئية في الفصل السادس عشر.

من المهم في مرض متنوع مثل الذئبة الحمامية المجموعية الاعتماد على

معايير متفق عليها إذا كان من الضروري إجراء مقارنات ما، ويعتمد في ذلك بشكل عالمي على معايير الكلية الأمريكية للروماتزم التي تمت مراجعتها عام 1982 وعدلت قليلاً عام 1997 (الجدول 10-12) ولقد صممت هذه المعايير أساساً للاستعمال في الأبحاث وليس في العمل اليومي الإكلينيكي.

(الجدول 10-11): اكتناف الأعضاء التراكمي في المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية

العضو/ النسيج	نسبة المرضى الذين يحدث لديهم اكتناف العضو في النهاية ٪
الجلد	98
المفاصل ـ العضلات	98
الرئة	64
الدم	60
الدماغ	60
الكلية	40
القلب	20

10-7-2 الموجودات المختبرية:

لدى أغلب مرضى الذئبة الحمامية المجموعية، وليس كلهم، أضداد مضادة النوى (ANA) التي تتضمن أضداد الدنا مزدوج الطاق (dsDNA). لا تنفي سلبية الأضداد مضادة النوى تشخيص الذئبة الحمامية المجموعية المتوقع بينما تدعم إيجابية أضداد الدنا مزدوج الطاق التشخيص بقوة. توجد في الغالب أيضاً أضداد المستضدات النووية القابلة للاستخلاص الأخرى (ENAs) المكتشفة بالطرق غير التألقية (Non-fluorescent) (انظر الفصل 19) (الجدول 10-12)، (الشكل 10-5). تكون الموجودات المختبرية الأخرى إيجابية في نسبة مختلفة من المرضى (الجدول 10-13). في ضوء الطيف الواسع من أعراض القدوم المرضي وبسبب صعوبة التشخيص القطعي (انظر الجدول 10-12) يجب إجراء اختبار أضداد مضادة النوى في جميع المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بالذئبة الحمامية المجموعية. بما في

ذلك تلك المضـادة للدنا مـزدوج الطاق و كـذلك القـابلة للاسـتـخـلاص، والأضـداد مـضـادة الشـحمي الفوسـفوري وقـياس مـسـتـويات الجلوبولـين المناعي G مكونات المتممة C3و C4.

(الجدول 10-12): معايير الكلية الأمريكية للروماتزم لتشخيص الذئبة الحمامية المجموعية*

* الطفح الوجني (Malar)
* الطفح القرصي (Discoid)
* التحسس الضوئي (Photosensitivity)
* القرحات الفموية
* التهاب المفصل غير المؤتكل
* التهاب المصليات (التهاب الجنبة ـ التهاب التامور)
* الداء الكلوي (البيلة البروتينية الثابتة ـ الاسطوانات الكلوية)
* الاضطراب العصبي (الاختلاجات ـ الذهان)
* فقر الدم الانحلالي ـ قلة البيض ـ قلة اللمفاويات ـ قلة الصفيحات.
* الأضداد مضادة النوى
* أضداد الدنا (DNA) مزدوج الطاق ـ أضداد المستضدات النووية القابلة للاستخلاص ـ أضداد مضادة الشحمي الفوسفوري.

** لإثبات تشـخيص الذئبة الحمـامية المجموعية، يجب أن يحوز المريض أربعاً أو أكثـر من هذه المعايير.*

10-7-3 التشخيص التفريقي:

من الواضح مدى أهمية التفريق بين الذئبة الحمامية المجموعية وبين التـهاب المفصل الروماتويدي بسبب اختلاف المعالجة. وقد بينت المظاهر التفريقية الرئيسية في (الشكل 10-6).

(الحالة 10-9) الذئبة الحمامية المجموعية الطفيفة:

ظهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 32 عاماً بشكل طفح وجهي بدون أي عرض أو علامة أخرى، مما دعاها لمراجعة العيادة الجلدية.كانت اختبارات الأضداد مضادة النوى واختبار ربط الدنا مزدوج الطاق سلبيين كما كانت مستويات المتممة والجلوبولين المناعي سوية.المريضة مصابة أصلاً بداء الصرع وتستعمل الفينيتوين (Phenytoin) خلال السنوات الست الماضية. قام طبيب الأمراض الجلدية بتخفيض جرعة الفينيتوين ثم استبدله بعقار آخر مضاد للصرع ولكن الطفح بقي على حاله. بعد عشر سنوات من القدوم تطور لديها التهاب الجنبة الحاد وفي هذه المرحلة كانت أضداد مضادة النوى إيجابية لديها (العيار 80/1)، ربط الدنا مزدوج الطاق 80٪، مع انخفاض المتممة 0.16 C4جرام /لتر (المدى السوي 0.2 - 0.4). تم وضع تشخيص الذئبة الحمامية المجموعية وعولجت بجرعة منخفضة من البريدنيزولون تلاها برء التهاب الجنبة. تم إيقاف البريدنيزولون بشكل تدريجي و لم تحتج المريضة لمعالجة أخرى خلال السنوات الخمس المتخللة.

10-7-4 الذئبة الحمامية المجموعية المثارة بالأدوية:

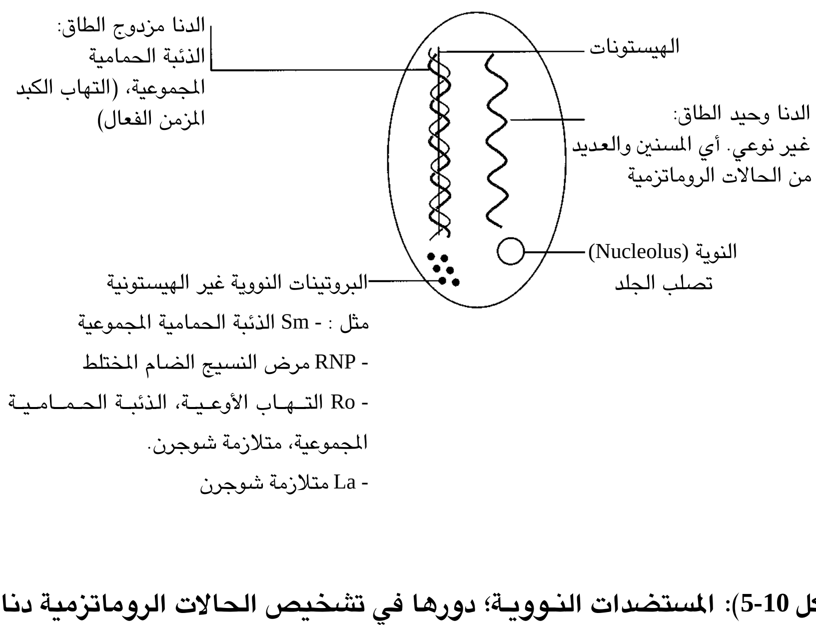
تحرض بعض التفاعلات الدوائية حالة مرضية مشابهة للذئبة. قد يُعثر على أي من المظاهر الإكلينيكية الخاصة بالذئبة الحمامية المجموعية (الشكل 10-6) في الذئبة المحرضة دوائياً (Drug-induced lupus)، رغم أن إصابة الكلية والجهاز العصبي نادرة الحدوث.العرض التشخيصي الأكثر أهمية هو برء المتلازمة لدى سحب (Withdrawal) الدواء المسيء رغم أن هذا قد يستغرق عدة شهور. لدى أغلب هؤلاء المرضى إيجابية الأضداد مضادة النوى ولكن ربط الدنا مزدوج الطاق يكون سلبياً، اختبار شريط الذئبة سلبي مع مستويات سوية للمتممة.أكثر الأسباب المؤدية للذئبة المثارة بالأدوية شيوعاً هي: هيدرالازين (Hydralazine)، بروكايناميد (Procainamide)، مضادات معينة للصرع (فينيتوينPhenytoin)، هيدانتوين (Hydantoin) أيزونيازيد (Isoniazide)، كلوربرومازين (Chlorpromazine)، بنسلامين (Penicillamin) ومينوسيكلين (Minocycline).

10-7-5 التدبير العلاجي:

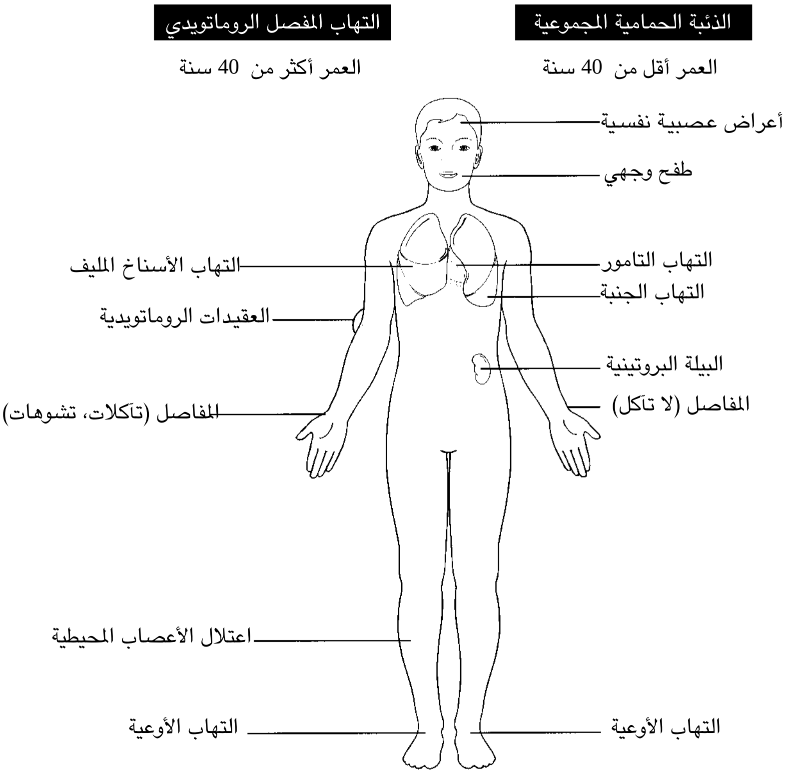
يمكن أن تكون الذئبة الحمامية مرضاً معتدلاً. قد لا يحتاج المرضى إلى علاج أو يحتاجون إلى جرعات بسيطة من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية. والأهداف الأساسية في التدبير هي:

1- تجنب المثيرات التي قد تحرض السورات.
2- السيطرة على إنتاج الأضداد الذاتية بكبت المناعة.

غالباً ما تتأجج فعالية المرض بشكل تالٍ للتعرض لضوء الشمس أو العدوى. ويفيد البروتين التفاعلي C لكشف العدوى المستبطنة. لأن فعالية الداء لوحدها نادراً ما تثير تخليق البروتين التفاعلي C المعتد.



(الشكل 10-5): المستضدات النووية؛ دورها في تشخيص الحالات الروماتزمية دنا
DNA + هيستون Histones = جسيم نووي Nucleosome



(الشكل 10-6): تفريق المظاهر الإكلينيكية لالتهاب المفصل الروماتويدي عن الذئبة الحمامية المجموعية

(الجدول 10-13): الموجودات المختبرية في الذئبة الحمامية المجموعية غير المعالجة

الاختبار المناعي	٪
* ربط الدنا مزدوج الطاق	85-70
ـ الأضداد مضادة النوى (عيار مرتفع، صف الجلوبولين المناعي G)	95
* ازدياد مستوى الجلوبولين المناعي G	65
* انخفاض مستويات المتممة في المصل C3 وC4	60
* أضداد الصفيحات	60
ـ وجود الجلوبولينات البردية في الدم (Cryoglobulinemia)	60
* أضداد المستضدات النووية القابلة للاستخلاص	
Sm	30
RNP	35
Ro	30
La	15
* أضداد الشحمي الفوسفوري	40-30
ـ العامل الروماتويدي (عيار منخفض)	30
ـ خزعة الجلد: ترسبات الجلوبولين المناعي G، والمتممة C3 وC4 في الجلد السوي	75
الاختبارات الدموية	٪
* ارتفاع سرعة التثفل	60
ـ قلة البيض	45
ـ إيجابية اختبار كومبس المباشر	40
ـ مانعات تخثر الذئبة	20-10
أخرى	٪
* البروتين التفاعلي سوي ما لم توجد العدوى ـ البيلة البروتينية	30

الذئبة الحمامية المجموعية مرض ناكس و متردد، و لذلك فإن أي كبت مناعي يحتاجه المريض يجب أن يكون متغيراً. تشكل الكورتيكوستيرويدات بجرعات متوسطة أساس الكبت المناعي، تستجيب الأعراض الجلدية و المفصلية بشكل جيد إلى مضادات الملاريا مثل الهيدروكسي كلوروكين (Hydroxychloroquine) التي تساعد في منع النكس أيضاً. أما في الحالات الثابتة فان الأزاثيوبرين يضاف عادة كعنصر مستبقي للستيرويد(Steroid-sparing). يمكن السيطرة على أغلب الحالات باستعمال مشاركة بين الأزاثيوبرين، الستيرويدات ومضادات الملاريا. يستعمل السيكلوفوسفاميد بشكل واسع في التهاب الأوعية، الذئبة الحمامية المجموعية الدماغية الوخيمة والتهاب الكلية الذئبي الوخيم.

من المهم رصد فعالية الذئبة الحمامية المجموعية بالقياس المتسلسل لعيار أضداد مضادة النوى، مستوى أضداد الدنا (DNA) والمتممة C3 و C4 في المصل ومستويات البروتين التفاعلي C (الجدول 10-14) ترتفع مستويات الأضداد مضادة الدنا قبل السورات الكبرى للداء وتعوز بعدها. قد يكون انخفاض مكون المتممة الرابع C4 الذي يتلوه انخفاض مكون المتممة الثالث C3 هو المشعر الأول للتضرر الكلوي في المصابين بتضرر الكلية، وقد يحدث قبل ستة أشهر من المظاهر الأخرى للاكتناف الكلوي. يجب إجراء الفحوص الروتينية لتحري البيلة البروتينية وخلل الوظيفة الكلوية.

(الجدول 10-14): تفسير التغيرات السيرولوجية المتسلسلة في الذئبة الحمامية المجموعية

أضداد الدنا مزدوج الطاق	C3	C4	التفسير
	استمرار	استمرار	ازدياد الفعالية ـ راقب حدوث تغيرات في
استمرار	انخفاض	انخفاض	الحالة الإكلينيكية
انخفاض	انخفاض	انخفاض	يجب توقع الاكتناف الكلوي
ازدياد / استمرار	ارتفاع	ارتفاع	ابحث عن العدوى ـ قس البروتين التفاعلي C.

10-7-6 المآل:

تحسن المآل في الذئبة الحمامية المجموعية بشكل نمطي خلال السنوات الخمس والعشرين الأخيرة. ففي جميع أشكال الذئبة الحمامية المجموعية فان معدل البقيا لمدة خمس سنوات يتجاوز 90٪. وحتى في المرضى المصابين بالتهاب الكلية المثبت فإن معدل البقيا خمس سنوات يتجاوز 80٪. لا يعتبر الحمل مضاد استطباب، على الرغم من أن الإجهاض العفوي والولادة الباكرة أكثر تواتراً (انظر الفصل 18). وهناك خطر إضافي بالنسبة للجنين وهو إحصار القلب الولادي الذي يترافق مع الأضداد الأمومية لـ Ro. إن استعمال منسب الإزمان (المشتق من الخزعة الكلوية) أدى لتحسن دقة التنبؤ بالمرحلة النهائية للقصور الكلوي (انظر الفصل التاسع). العدوى سبب رئيسي للوفاة.

10-7-7 السببيات والإمراض:

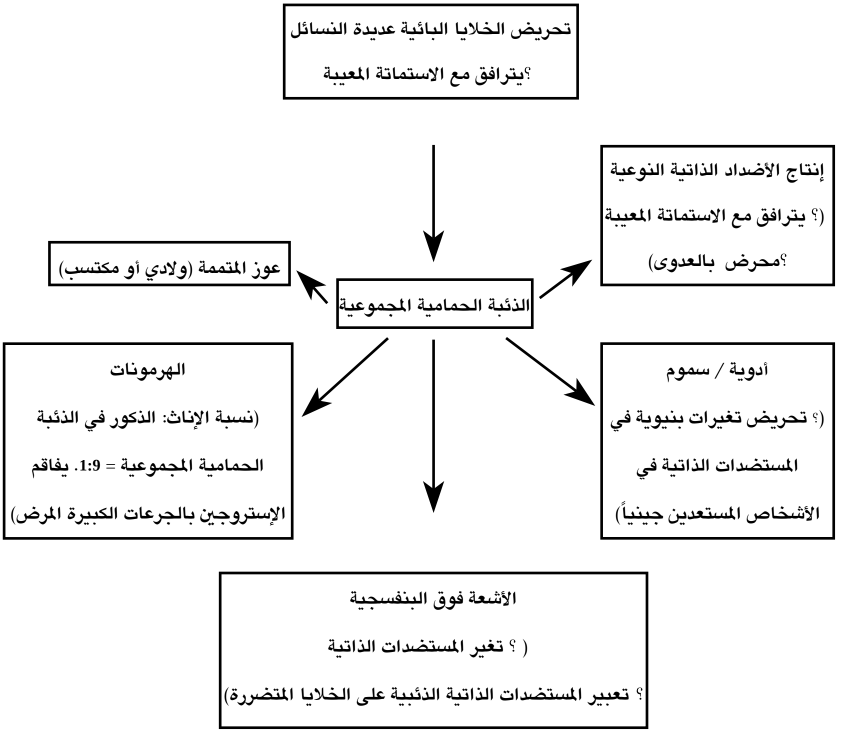
الذئبة الحمامية المجموعية مرض متوَسط بالأضداد بشكل كبير بالإضافة إلى فرط تحسس من كلا النمطين الثاني والثالث (انظر القسم 10-8) والذي يلعب دوراً كبيراً في الإمراض. هناك بينات جديرة بالاعتبار على أن تضرر الأنسجة ينجم في العديد من المرضى عن ترسب مركبات أضداد الدنا مزدوجة الطاق ومضادة الدنا، ويعتقد كذلك بأن المركبات التي تتكون من مستضدات نووية وهيولية أخرى ذات دور هام. تظهر الدراسات المناعية الهيستولوجية للنسج المصابة ترسبات الجلوبولينات المناعية والمتممة، وكما لوحظ سابقاً فهناك بينات سيرولوجية عادة على تقلب المتممة واستهلاكها .استخلصت الأضداد من النسج المصابة (وخاصة الكلية) ووجد أنها غنية بالأضداد مضادة النوى مقارنة بالمصل. وكما يبدو متوقعاً، تتركز العملية الالتهابية حول الأوعية الدموية مع التهاب أوعية واضح (أي: تضرر جدار الوعاء) في بعض الحالات. ولكن هناك أيضاً ميل لإحداث ضرر إقفاري بواسطة سد الأوعية الدموية الصغيرة بأعداد كبيرة من الخلايا الالتهابية. وبالإضافة إلى الالتهاب المتواسط بالمركب المناعي قد تلعب الأضداد الموجهة إلى كريات الدم الحمراء، الصفيحات وعوامل التخثر دوراً إمراضياً مباشراً.

إن فهم سببيات الذئبة الحمامية المجموعية لازال جزئياً، وعلى كل حال يبدو أن عدداً من العوامل تلعب دوراً مساهماً (الشكل 10-7) ومن المحتمل أن الذئبة

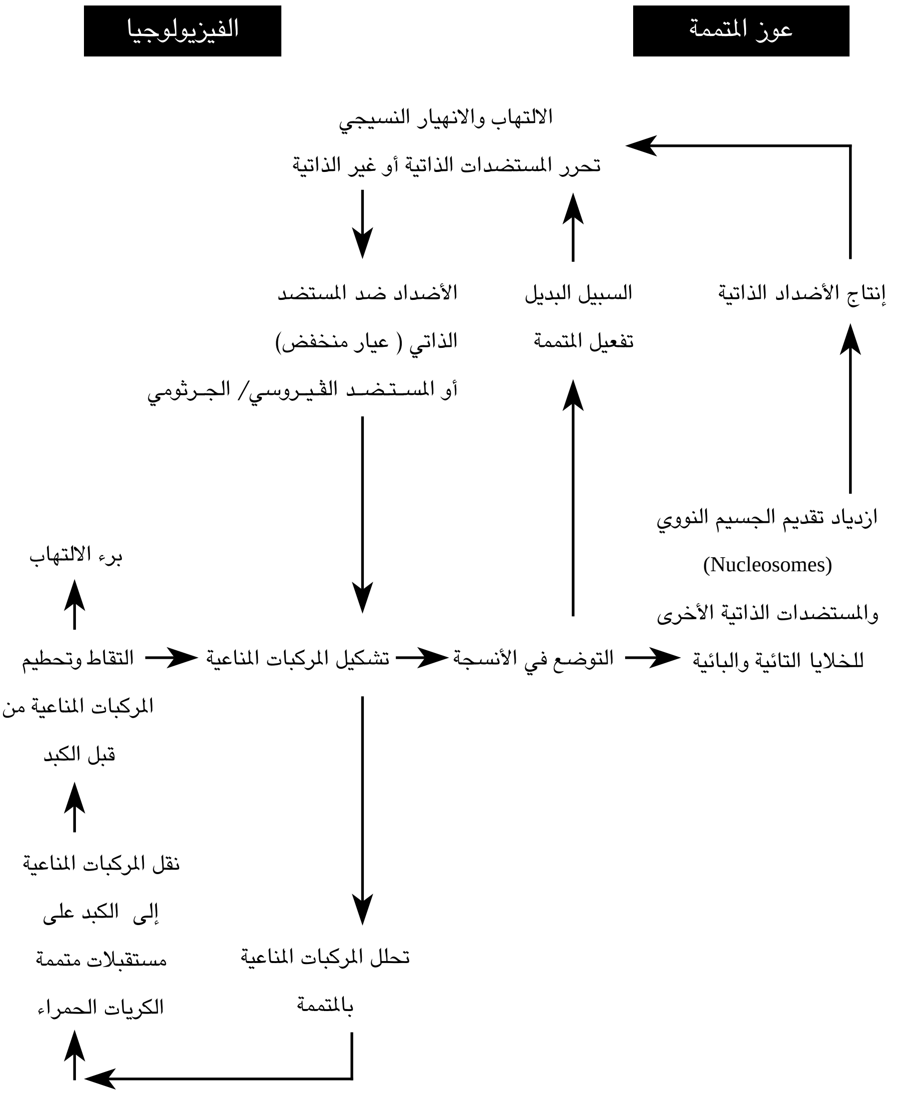
الحمامية المجموعية تعكس اشتراك عدد من الأسباب الجينية والبيئية عوضاً عن أن يكون هناك أي عامل مسبب وحيد.

عوز المتممة: يترافق العوز الوراثي لمكونات السبيل المعهود للمتممة (C1، C4 أوC2) مع ازدياد شديد لاختطار تطور الذئبة الحمامية المجموعية، ويشاهد ذلك بشكل واضح في عوز C1q حيث يكون اختطار الذئبة الحمامية المجموعية إيجابية مضادة الدنا مزدوج الطاق الوخيمة حوالي 100٪. يكون استقلاب المركبات المناعية شاذاً بشكل واضح في المصابين بعوز المتممة مع الميل لحدوث الترسبات في النسج (الشكل 10-8). إن حالات عوز المتممة الوخيمة الموروثة هذه شديدة الندرة ولا تعد أكثر من حفنة قليلة من حالات الذئبة الحمامية المجموعية الكلية. وعلى كل حال فان العيوب الجزئية لعوامل المتممة شائعة في حالات الذئبة الحمامية المجموعية. يعد امتلاك اللاترميز (Non-coding) أو انعدام الألائل (Null alleles) لمكون المتممة الرابع C4 عامل خطر جيني هام لحدوث الذئبة الحمامية المجموعية. وتميل عملية المرض نفسه لإحداث عوز متممة ثانوي بسبب الاستهلاك (Consumption) وهذا بدوره قد يطيل أمد العملية المرضية.

إنتاج الأضداد الذاتية: كان الاعتقاد السائد في وقت سابق أن تفشغ (Plethora) الأضداد الذاتية المكتشف في الذئبة الحمامية المجموعية وأمراض النسيج الضام الأخرى يعكس تفعيلاً متعدد النسائل (Polyclonal) غير نوعي للخلايا البائية (B). وعلى كل حال فبينما يتم تشكيل أنماط واسعة التنوع من الأضداد الذاتية فان الأهداف تشمل جزءاً فقط من الجزيئات داخل الخلية ويميل لأن يُوجه نحو الجزيئات ذات الدور المعني بالانتساخ (Transcription) والترجمة (Translation) للراموز (Code) الجيني. تزداد أُلفة هذه الأضداد بالمستضد مع تقدم المرض مما يوحي بأن المستضد النوعي هو الذي يقود إنتاج هذه الأضداد. هناك بعض البينات على أن الهدف الرئيسي لإنتاج الأضداد الذاتية في العديد من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية هو الجسيم النووي (Nucleosome)، وهو جزيء دوين الخلوي (Subcellular) يتشكل خلال الانهيار الخلوي بالاستماتة ويحتوي الدنا والهيستونات (انظر الشكل 10-5) أما الدنا فهو مستضد ضعيف عادة ولازالت العوامل المؤثرة على إنتاج هذه الأضداد الذاتية النوعية غامضة حالياً. كانت هناك افتراضات أن العدوى الڤيروسية قد تلعب دوراً ولكن البينات الداعمة لذلك قليلة.



(الشكل 10-7): تضافر العوامل المتعددة في سببيات الذئبة الحمامية المجموعية



(الشكل 10-8): استقلاب المركب المناعي في الأشخاص الأسوياء (الأيسر) وفيمن لديه عوز المتممة (الأيمن)

الاستماتة (Apoptosis) :اتهمت الاستماتة المعيبة في الذئبة الحمامية المجموعية بعد التعرف على نمطين حيوانيين من الذئبة الحمامية المجموعية العفوية ينجمان عن عوز مستقبلتين ضديتين على سطح الخلية ذات دور رئيسي في تحريض الاستماتة وهي Fas ولجين Fas (Fas ligand) بالترتيب (انظر الفصلين 1 و 5). يبدو أن الاستماتة المحرضة بواسطة Fas تملك دوراً هاماً في إزالة اللمفاويات التفاعلية ذاتياً. لا تترافق الذئبة الحمامية المجموعية البشرية بعوز Fas. لا يسبب عوز Fas في الإنسان الذئبة الحمامية المجموعية المعهودة ولكنه يسبب متلازمة مميزة تشمل المناعة الذاتية للكريات الحمر والصفيحات، ضخامة العقد اللمفية وازدياد متعدد النسائل لجلوبولينات المصل المناعية. بالرغم من هذا فمن المقبول أن العيوب البسيطة في الاستماتة قد تساهم في إحداث الذئبة الحمامية المجموعية في الإنسان.

الأدوية: يستطيع عدد من الأدوية أن يحرض حدوث متلازمة تشبه الذئبة الحمامية المجموعية (انظر الفصل 5). يستطيع العديد من هذه الأدوية أن يشكل ارتباطات مع جزيئات ذاتية مغيرة بنيتها وبادئاً عملية التفعيل الذاتي (الفصل 5). يتعرض الأشخاص الذين لديهم عيوباً جينية في استقلاب هذه الأدوية (وخاصة هؤلاء ناقصي القدرة على أستلة هذه الأدوية. ما يدعى بطيئي الأستلة) لازدياد خطر حدوث الذئبة الحمامية المجموعية المحرضة بالأدوية.

الأشعة فوق البنفسجية: إن أشعة الشمس من العوامل المحرضة المعروفة جيداً لكلا التظاهرات الجلدية والمجموعية للذئبة الحمامية المجموعية. إن للأشعة فوق البنفسجية العديد من التأثيرات المناعية على الجلد ولكن الأكثر اعتداداً هو تحريض استماتة الخلايا الكيراتينية. ويسبب ذلك تعبير المستضدات الذاتية الذئبية (مثل Ro و La) على سطح الخلية حيث تستطيع أن تطال سبيلاً إلى الجهاز المناعي. قد يكون الأشخاص المصابون بتعدد الأشكال (Polymorphism) الجيني الشائع المنقص لقدرتهم على التعامل مع الضرر الناجم عن الأشعة فوق البنفسجية أكثر عرضة بشكل خاص لتطور الحساسية الضوئية.

الهرمونات:الذئبة الحمامية المجموعية أكثر شيوعاً بمقدار عشرة أضعاف في النساء عن الرجال. وتميل للحدوث بين البلوغ و سن اليأس، وينجم ذلك جزئياً عن تأثير الهرمونات الستيرويدية الجنسية. قد يسرع الإستروجين حدوث المرض في

النماذج الحيوانية للذئبة الحمامية المجموعية كما أن تخفيض مستويات الإستروجين يحسن الداء. وجدت ملاحظات مشابهة في الإنسان بالرغم من أن العوامل النوعية للجنس عدا الإستروجين قد تلعب دوراً ومن المدهش أنه لا يعرف إلا القليل عن الآلية المستبطنة لهذه التأثيرات الهرمونية على الوظيفة المناعية.

8-10 أدواء النسيج الضام الأخرى:

(الحالة 10-10) داء النسيج الضام المختلط
(Mixed connective tissue disease)

اشتكت المريضة التي تبلغ من العمر 19 عاماً، وتعمل كطابعة، من آلام مفصلية حادة ثنائية الجانب في المعصمين والركبتين منعتها من النوم أو الطباعة. لدى فحص المريضة لم يكن هناك انصباب أو إيلام لأي مفصل. لم يتم التوصل إلى تشخيص وعولجت المريضة أعراضياً بالإندوميثاسين.

بعد سنتين تطور لدى المريضة درجة خفيفة من ظاهرة رينو (Raynaud's phenomenon) مع اندلاع الآلام المفصلية وبعض الضعف العضلي الداني (Proximal).

لدى إجراء الإستقصاءات كان الهيموجلوبين منخفضاً لديها (108جرام/لتر) مع سواء تعداد الكريات البيض والتمايز. سرعة التثفل كانت مرتفعة (63مم/ساعة) وحوى المصل لديها الأضداد مضادة النوى (عيار 160/1، النمط المرقط) (انظر الفصل 19) كان اختبار ربط الدنا مزدوج الطاق سوياً ولكن كشفت الأضداد للمستضدات النووية القابلة للاستخلاص (ENA) ووجد أنها موجهة بشكل خاص تجاه البروتين النووي الريبي (RNP)، لم يكن هناك أضداد لمستضد (Sm). (انظر الفصل 19). كان اختبار اللاتكس للعامل الروماتويدي سلبياً كما كانت مستويات المتممة (C3 و C4) سوية أما الجلوبولين المناعي G في المصل فقد كان مرتفعاً (21.8 جرام/لتر) (المدى السوي 7.2-19) كانت أشعة اليدين والركبتين سوية. لم يكن هناك بيلة بروتينية أما اليوريا الدموية وكرياتينين المصل فقد كانا سويين.

تم وضع تشخيص داء النسيج الضام المختلط وأُعطيت المريضة جرعة منخفضة من البريدنيزولون، تحسن الألم في معصميها وركبتيها بشكل نمطي لكن محاولات إنقاص وإيقاف الستيرويدات كانت فاشلة ففي كل مرة يوقف فيها الدواء كان التهاب المفصل الوخيم ينكس ثانية. ازداد سوء ظاهرة رينو لدى المريضة وترافقت حالياً مع تصلب الأصابع المترقي (Sclerodactyly).

1-8-10 داء النسيج الضام المختلط (MCTD)

أول ما وصفت هذه المتلازمة عام 1972 كمرض روماتزمي مستقل تماماً مع وجود ضد تشخيصي نوعي. تتضمن المظاهر الإكلينيكية الأصلية: التهاب المفصل، التهاب العضلات، التليف الرئوي وتغيرات جلدية مشابهة لتصلب الجلد. من الواضح حالياً أن المصابين بداء النسيج الضام المختلط يتطور لديهم أيضاً بعض المظاهر التي تترافق بشكل أكثر شيوعاً مع الذئبة الحمامية المجموعية (الشكل 10-15) إن طول هذه القائمة يجعل بعض الإكلينيكيين يعتقدون بأنه ليس بالمرض المستقل. وبالرغم من ذلك،فإن أغلب المرضى الذين لديهم أعراض مشابهة لداء النسيج الضام المختلط يمكن تصنيفهم سوية بشكل مفيد. إن المظهر الأكثر أهمية في التفريق بين داء النسيج الضام المختلط والذئبة الحمامية المجموعية المعهودة هو الندرة النسبية للاكتناف الكلوي و الدماغي في داء النسيج الضام المختلط.

الموجودات السيرولوجية الأساسية هي: عيار مرتفع لأضداد المستضد النووي القابل للاستخلاص: البروتين النووي الريبوزي (RNP) (انظر الفصل 19)، ويتعلق وجود هذا الضد بدون الأضداد الذاتية الذئبية الأخرى مثل مضادة Sm مع النتيجة الإكلينيكية (الشكل 10-16). هناك إيجابية للأضداد مضادة النوى عادة والتي تظهر نمطاً مرقطاً، لكن تغيب أضداد الدنا مزدوجة الطاق وتكون مستويات عوامل المتممة C3 و C4 سوية.

كان التفكير فيما سبق بأن مآل داء النسيج الضام المختلط أفضل من مآل الذئبة الحمامية المجموعية بسبب العوز النسبي للاكتناف الكلوي والدماغي. وعلى كل أظهرت الدراسات الطولانية بتطور المرض الوخيم في بعض المرضى مع نسبة وفيات تابعة لذلك. لا يشكل الحمل خطورة. الاستجابة للعلاج بالكورتيكوستيرويدات معقولة بالرغم من الحاجة لبعض الأدوية المستبقية للستيرويد مثل أزاثيوبرين غالباً.

(الحالة 10-11) متلازمة شوجرين:

أًحيلت امرأة تبلغ من العمر 38 سنة إلى جراح الفم لاستقصاء جفاف الفم لديها، لدى المريضة أخت مصابة بالتهاب المفصل. لم يتضمن الفحص والاستقصاءات ما يستدعي الاهتمام ما عدا وجود ارتفاع سرعة التثفل (42مم/ساعة). بعد ستة أشهر ظهر لدى المريضة التهاب ملتحمة بسيط وشكت من ألم في العينين، لدى الفحص كان العامل الروماتويدي قد أصبح لديها إيجابياً الآن (98 جرام/لتر)، وأظهرت مستويات الجلوبولينات المناعية ارتفاع الجلوبولين المناعي G (28 جرام/لتر ـ المدى السوي: 19-7.2) مع ارتفاع بسيط للجلوبولين المناعي M (2.8 جرام/لتر ـ المدى السوي: 0.5-2) وكان الجلوبولين المناعي A سوياً. أُجري اختبار شيرمر (Schirmer) (انظر القسم 10-8-2) وكان شاذاً بشكل ملحوظ حيث أصبح 3.5 مم فقط من شريط الترشيح رطباً في العين اليمنى و 1.5 مم فقط في العين اليسرى. عولجت المريضة بقطرات الميثيل سيللوز (Methylcellulose) العينية لمنع تقرح القرنية. وخلال فترة عدة سنوات ازداد عيار العامل الروماتويدي لديها بشكل ثابت وأصبحت أضداد مضادة النوى وأضداد المستضد النووي القابل للاستخلاص Ro و La قابلة للكشف.بعد سبع سنوات من ظهور جفاف الفم وجفاف العينين (يدعى مجموعهما بمركب سيكا Sicca complex)، تطور لديها التهاب مفصلي عديد بسيط ثنائي الجانب غير مؤتكل في اليدين، المعصمين والركبتين. شخصت الحالة بأنها متلازمة شوجرن. بقي الداء لدى المريضة بسيطاً. أُعطيت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لعلاج الالتهاب المفصلي ولكن لم يكن لها أي تأثير على مركب سيكا.

(الجدول 10-15): مظاهر داء النسيج الضام المختلط

1- مظاهر مشابهة للذئبة الحمامية المجموعية:

التهاب المفصل – الآلام المفصلية (بسيط عادة ولكنه قد يكون مؤتكلاً)

± الحمى

تضخم العقد اللمفية

اعتلال الأعصاب المحيطية (خاصة ثلاثي التوائم)

طفح حماموي (Erythematous)

الصداع – لا يوجد أعراض دماغية وخيمة

2- مظاهر مشابهة لالتهاب العضلات:

الضعف العضلي الداني والألم

3- مظاهر مشابهة لتصلب الجلد:

ظاهرة رينو ـ قد تكون وخيمة

الأيدي المنتفخة (Puffy)

± شذوذ حركية المريء ـ لا توجد إصابة معدية معوية أخرى

التهاب الأسناخ المليف

4- أضداد البروتين النووي الريبوزي (RNB)

(الجدول 10-16): الموجودات الإكلينيكية في المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية أو المتلازمات المتداخلة

المضاعفات	البروتين النووي الريبوزي	البروتين النووي الريبوزي مع Sm	Sm منفرداً
التهاب الكلية	±	+	++
ظاهرة رينو	+++	+	±

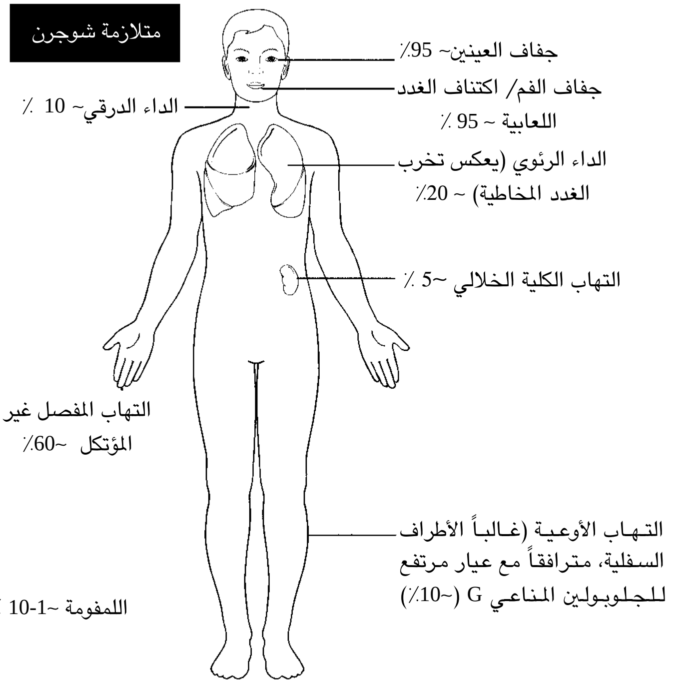
2-8-10 متلازمة شوجرن:

قد يحدث جفاف العينين وجفاف الفم في أي شخص مسن صحيح معافى (حوالي 1-2٪ ممن هم فوق سن السبعين) ولا يبدو أنها تترافق مع أي عملية مناعية ذاتية. وعلى كل حال فان هذه المظاهر يجب أن تثير الشك بمتلازمة شوجرن وخاصة في الأشخاص الأحدث سناً. إن المظهر الأساسي لمتلازمة شوجرن هو التخريب المناعي الذاتي للغدد خارجية الإفراز والأكثر ملاحظة الغدد الدمعية واللعابية ولكن تصاب غدد في أماكن أخرى بما في ذلك المخاطية التنفسية والمهبل. قد تحدث متلازمة شوجرن كمتلازمة قائمة بذاتها، مترافقة بمظاهر إكلينيكية مميزة غير متعلقة بالغدد خارجية الإفراز مع أضداد ضد Ro و La (متلازمة شوجرن الأولية الشكل 10-9)، أو تحدث مترافقة مع داء آخر للنسيج الضام مثل: التهاب المفصل الروماتويدي، الذئبة الحمامية المجموعية أو تصلب الجلد (متلازمة شوجرن الثانوية). تملك متلازمة شوجرن سيطرة قوية لإصابة النساء مثل بقية أمراض النسيج الضام. إن انتشار (Prevalence) المتلازمة غير واضح لأن الأعراض خفيفة غالباً ولذلك غير مميزة. و لكن يبدو أن المتلازمة شائعة كشيوع الذئبة الحمامية المجموعية على الأقل. و لم يتضح فيما إذا كان الانتشار الواسع لمظاهر سيكا في المسنين يعكس حالة بسيطة من شوجرن أو باثولوجيا أخرى.

الاختبار التشخيصي الأبسط لمتلازمة شوجرن المتوقعة هو اختبار شيرمر. يوضع شريط من ورق ترشيح عقيم فوق الجفن السفلي. يوحي فشل تشكيل الدمع الكافي خلال خمسة دقائق في ترطيب عشرة ميلمترات من الورق بوجود إنتاج الدمع المعيب، وفي سياق المظاهر الأخرى لداء النسيج الضام فهذا يوحي بقوة بتشخيص متلازمة شوجرن. تظهر خزعة النسيج الغدي المكتنف بمتلازمة شوجرن (الغدد اللعابية الصغرى في الشفة هي الأكثر منالاً) وجود رشيحة لمفاوية كثيفة بالخلايا التائية +CD4 المنتجة للسيتوكينات والمفعلة بشدة، مع تعبير واضح للصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على باقي البنى الغدية.

ترتبط متلازمة شوجرن الأولية بشكل قوي مع النمط الفرداني لهلا (Haplotype HLA A1 B8 DR3). الأسباب البيئية غير واضحة لكن تتواجد بعض البينات على العدوى بفيروس قهقري (Retrovirus) غير معروف.

المعالجة داعمة بالقطرات الصناعية والعناية بصحة الفم لأن الغدد المصابة تكون مخربة بشكل متعذر العكس عند القدوم. المآل جيد لكن قد يتعرض بعض المرضى لمشاكل من حيث التظاهرات خارج الغدية (الشكل 10-9) وهناك ازدياد اختطار حدوث اللمفومة (Lymphoma).



(الشكل 10-9): المظاهر الإكلينيكية في متلازمة شوجرن الأولية

10-8-3 تصلب الجلد (Scleroderma)

يتميز تصلب الجلد (التصلب المجموعي المترقي Progressive systemic sclerosis) بتصلب منتشر يصيب الجلد، السبيل المعدي المعوي، القلب والعضلات. وصفت الحالة بالتفصيل في الفصل الحادي عشر. يتطور التهاب مفصلي عديد سلبي المصل في 25٪ من المرضى وعلى الغالب باكراً في السياق المرضي.

9-10 التهاب الأوعية المجموعي (Systemic vasculitis)

(الحالة 10-12) التهاب الشرايين العقدي (Polyarteritis nodosa):

أصيب مريض يبلغ من العمر أربعة وستون عاماً بالشفع (Diplopia) بسبب شلل العصب السادس الأيمن مع النوام (Lethargy)، فقد الوزن وظهور آفات جلدية على الساق الأيمن ظُن بأنها حمامى عقدة (Erythema nodosum). بعد ستة أسابيع ظهرت لدى المريض آلام وأوجاع في الكتفين، ظن طبيبه أنها بسبب ألم العضلات الروماتزمي (Polymyalgia rheumatica). تحسن المريض بشكل نمطي لدى استعمال الستيرويد ولكن ولسوء الحظ توجب سحبه بسبب فرط ضغط الدم. أظهرت الاستقصاءات: ارتفاع سرعة التثفل (104مم/ساعة)، فرط الكريات البيض مفصصة النوى وبيلة بروتينية (1.5جرام/24 ساعة) مع اسطوانات حبيبية أحياناً.لم تظهر خزعة الجلد أية تغيرات نوعية كما كانت خزعة الكلية سوية. لم يتم التوصل لتشخيص محدد.

بعد أربعة أسابيع تطور لدى المريض دعث (Malaise) شديد مع حمى، ضعف عضلي واضح وفقر دم. كان الهيموجلوبين 77جرام/لتر والبروتين التفاعلي C 70 مليجرام/لتر، اختبار كومبس المباشر كان سلبياً وتعداد الشبكيات 5.4٪. كانت اختبارات اليوريا الدموية، كرياتينين المصل وتصفية الكرياتينين سوية وكذلك مستوى كرياتين كيناز المصل. كانت أضداد مضادة النوى، ربط الدنا مزدوج الطاق والأضداد ضد العدلات الهيولية سلبية، وكذلك كانت مستويات المتممة C3و C4 سوية. أظهرت خزعة عضلات الربلة المصابة التهاب شرايين واضح، أظهرت جميع الشرايين متوسطة الحجم نقصاً في تجويفها أو انغلاقاً تاماً. تم وضع التشخيص المثبت لالتهاب الشرايين العقدي على أساس الخزعة العضلية. تم البدء بإعطاء المريض البريدنيزولون بجرعة 60 مليجرام يومياً وخلال الأيام القليلة التالية انخفضت حرارة المريض وتحسنت أعراضه.

1-9-10 التهاب الشرايين العقدي (Polyarteritis nodosa):

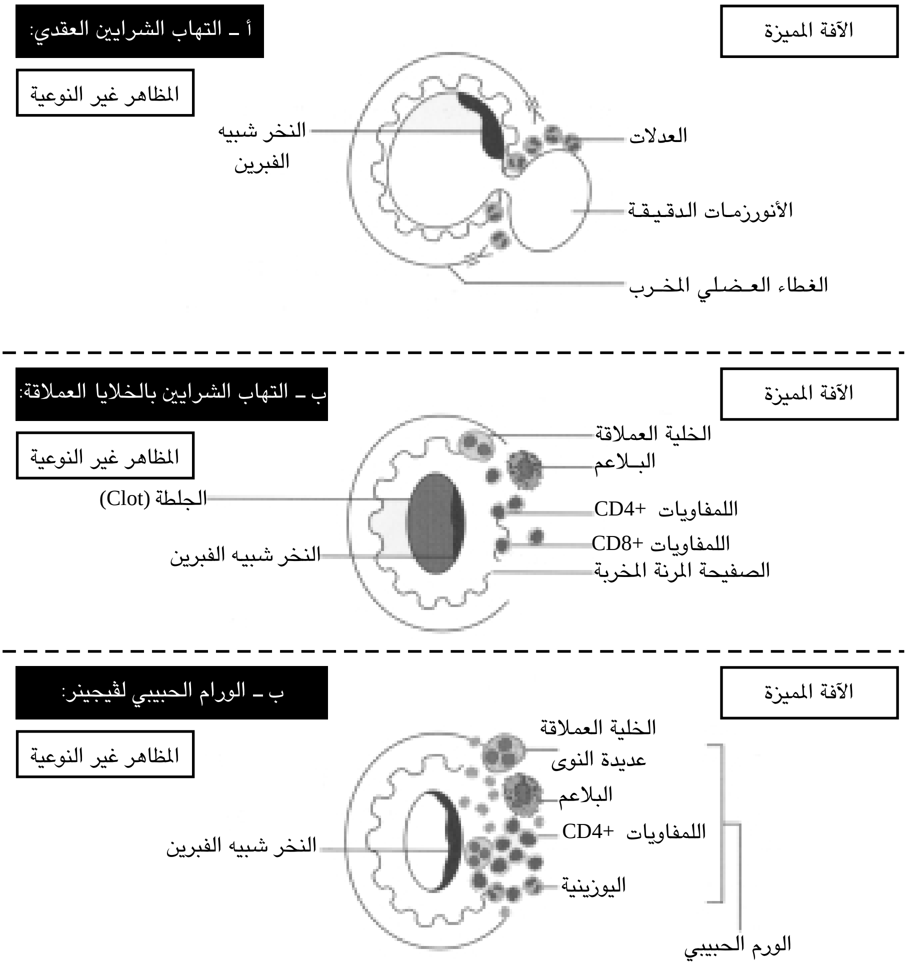
يتميز التهاب الشرايين العقدي بتورم الألياف العضلية ضمن الطبقة الوسطى للشرايين متوسطة الحجم، ويتلو ذلك حدوث تغيرات شبيهة الفيبرين (Fibrinoid)

وارتشاح كثيف بالكريات البيض مفصصة النوى. تسبب هذه العملية تشكيل أنورزمات متعددة (Aneurysms) (والتي تفسر منشأ الاسم: العقدي) مع انغلاق الوعاء كلياً غالباً. (الشكل 10-10 أ). إن مدى الإصابة لشريان معين مختلف وتوجد دائماً الآفات المتخطاة.

لا تعرف سببيات الالتهاب الوعائي. نسبة قليلة من المرضى هم إيجابيو مستضد التهاب الكبد البائي، بغض النظر عن وجود التهاب الكبد الإكلينيكي الصريح في السابق، بينما قد يسبق التهاب الشرايين العقدي تفاعلاً دوائياً أو عدوى في الماضي.تدعم هذه المشاهدات النظرة القائلة بأن التهاب الشرايين العقدي يحرض بعامل غريب (أو عوامل) مع ترسب المركبات المناعية الجائلة في جدار الوعاء.

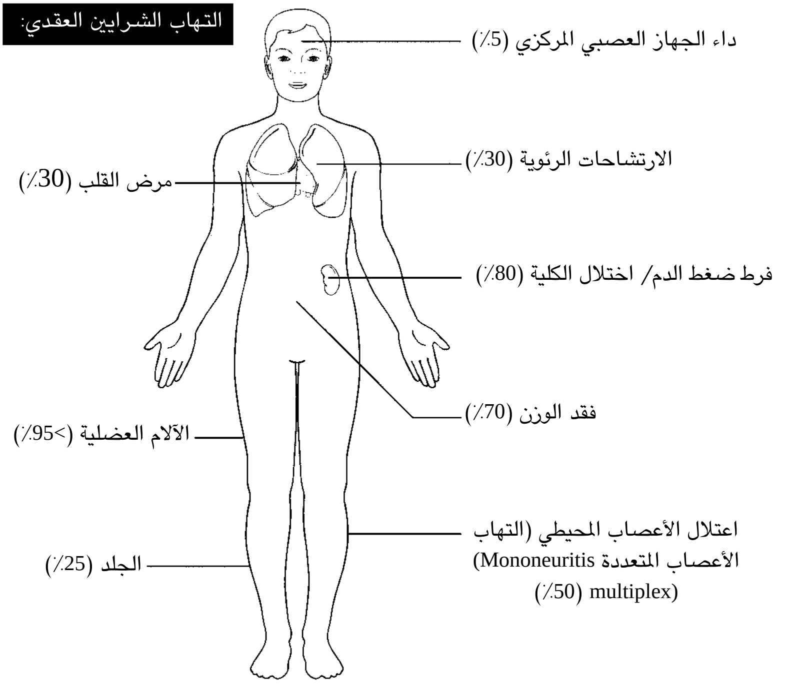
المظاهر الإكلينيكية لالتهاب الشرايين العقدي واسعة الاختلاف (الشكل 10-11) والاستقصاءات غير مجزية غالباً. قد يظهر التصوير الوعائي الكلوي الاصطفائي أنورزمات شريانية ولكن في 50٪ من الحالات فقط. الخزعة العضلية إيجابية في 40٪ من الحالات و ذلك إذا تم اختيار منطقة مصابة مئلامة من العضلة. من الضروري إجراء اختبار المستضد السطحي لالتهاب الكبد B الجائل. من الموجودات غير النوعية ارتفاع سرعة التثفل، انخفاض الهيموجلوبين وكثرة الكريات البيض مع كثرة اليوزينيات (Eosinophilia) أحياناً.يرتفع البروتين التفاعليC، ولكن ليس كارتفاعه في العداوى الجرثومية. هناك بينة غالباً على الوظيفة الكلوية المنقوصة مع البيلة البروتينية، البيلة الدموية وارتفاع اليوريا الدموية. لا تفيد الاستقصاءات المناعية.

من المهم تفريق التهاب الشرايين العقدي عن التهاب الشرايين المجهري (انظر الفصل 9 و 11) حيث قد تؤدي الإصابة الرئوية إلى نزف رئوي مميت. إن تطور التهاب كبيبات الكلى الهلالي المترقي السريع (نموذجي لحالة الورام الحبيبي لڤيجينر) وإيجابية الأضداد ضد العدلات الهيولية (انظر الفصلين 9 و 19) قد أدى إلى التصور بأن التهاب الشرايين المجهري ذو علاقة بالورام الحبيبي لڤيجينر بدلاً من التهاب الشرايين العقدي، وهذا مهم ليس من أجل المعالجة فقط (اللسيكلوفوسفاميد وكذلك الستيرويدات) ولكن من أجل المآل أيضاً.



(الشكل 10-10): الهيستولوجيا في أنماط ثلاثة من التهاب الأوعية في مرضى قد يتظاهرون بالتهاب المفصل ـ الآلام المفصلية أو الآلام العضلية

يعتمد المآل الشامل في التهاب الشرايين العقدي على الأعضاء المكتنفة، فبالرغم من أن 60٪ من المرضى تقريباً أحياء بعد خمس سنوات من التشخيص فإن 30٪ من كل المرضى يموتون في النهاية بسبب القصور الكلوي. تتضمن المضاعفات الأخرى الوخيمة الحوادث الدماغية الوعائية وفرط ضغط الدم الخبيث. حسنت المعالجة بالكورتيكوستيرويدات بجرعات كبيرة في المرحلة الحادة المآل، قد تكون هناك حاجة للسيكلوفوسفاميد في المرض الوخيم.



(الشكل 10-11): المظاهر الإكلينيكية في التهاب الشرايين العقدي

(الحالة 10-3) ألم العضلات الروماتزمي (Polymyalgia rheumatica):

ظهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 73عاماً بألم مفاجئ وتيبس في عضلات الكتفين لديها. كانت قد أصيبت بالاكتئاب بشكل متزايد خلال الشهور الثلاثة السابقة بالإضافة إلى القهم وفقد الوزن.

لدى الفحص كان هناك تحدد بالحركة في كلا الكتفين مع إيلام عضلي، كما كان الفحص العصبي سوياً، أما الشرايين الصدغية فقد كانت مئلامة بشدة لدى جسها. أظهرت الاستقصاءات ما يلي: الهيموجلوبين 121 جرام/لتر مع ارتفاع البروتين التفاعلي C 68 مليجرام /لتر. تم وضع تشخيص ألم العضلات الروماتزمي والتهاب الشريان الصدغي وأُخذت خزعة من الشريان الصدغي. بُدء بالعلاج مباشرة باستعمال 60 مجم من البريدنيزولون يومياً وتحسنت المريضة بشكل ملحوظ خلال أربع وعشرين ساعة حيث أصبحت أكثر يقظة وتناقص التيبس العضلي. أظهرت خزعة الشريان الصدغي وجود التهاب أوعية مع ارتشاح باللمفاويات، البلاعم والخلايا العملاقة (الشكل 10-10ب). استمر التحسن خلال الأيام القليلة التالية وتم سحب الستيرويدات بالتدريج خلال شهرين لكن الآلام العضلية نكست بعد سنة لديها وتحسنت ثانية على الستيرويدات.

10-9-2 ألم العضلات الروماتزمي والتهاب الشريان الصدغي (ذو الخلايا العملاقة) (Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis (giant cell)

ألم العضلات الروماتزمي مرض شائع لدى الكهول وخاصة النساء، يتجاوز عمر أغلب المرضى السبعون عاماً لدى القدوم ويندر المرض قبل عمر خمسة وخمسين عاماً. عرض القدوم الرئيسي هو الحدوث الحاد للألم والتيبس الصباحي في عضلات الكتفين وزنار الحوض. تشمل الأعراض المجموعية الدعث، فَقْد الوزن والقهم. يعكس الصداع و الاكتئاب اكتناف الشرايين القحفية التي تحدث في 20٪ من المرضى المصابين بألم العضلات الروماتزمي.

الاستقصاءات المخبرية مخيبة للآمال عادة في هذا المرض، هناك ارتفاع ملحوظ في سرعة التثفل في 95٪ من المرضى وفي البروتين التفاعلي C في 80٪ منهم، أما خزعة الشريان الصدغي فهي شاذة في 25-40٪ فقط من الحالات. قد

يحدث العمى المفاجئ إذا شمل التهاب الشريان فروعاً من الشريان الهدبي الخلفي لذلك يجب البدء مباشرة بالعلاج لدى الشك بالتشخيص والاستجابة للبريدنيزولون تكون مثيرة في ألم العضلات الروماتزمي والتهاب الشريان الصدغي. يحتاج التهاب الشريان الصدغي لجرعات مرتفعة من الستيرويدات بينما يستجيب مرض ألم العضلات الصرف لجرعات أقل وحتى 10-15 مليجرام من البريدنيزولون يومياً.

التغيرات الباثولوجية متماثلة في ألم العضلات الروماتزمي والتهاب الشريان الصدغي. يحدث التهاب شرياني بالخلايا العملاقة في الشرايين الكبيرة والمتواسطة الحجم في كلتا الحالتين، من الشائع حدوث الآفات المتخطاة وقد تضلل الخزعة السوية التشخيص. تشاهد خلايا عملاقة ضخمة متعددة النوى في المتواسطة وتتورم الصفيحة المرنة الداخلية وتتجزأ (الشكل 10-10ب). يتبع توزع التهاب الشريان كمية النسيج المرن ضمن الوعاء. وهكذا تصاب بشكل خاصة شرايين الرأس والرقبة بينما تستثنى أوعية الرئة والكلية عادة.

يتضمن إمراض التهاب الشريان الصدغي ارتشاح جدار الوعاء بالخلايا التائية +CD8 ولدرجة أقل بالخلايا +CD4، والبلاعم. هناك بينة على إنتاج السيتوكينات من كلا الخلايا التائية والبلاعم وعلى استجابة سمية خلوية للخلايا التائية موجهة ضد الخلايا في جدار الوعاء. إن باثولوجية ألم العضلات الروماتزمي لازالت غامضة.

ليست هناك دلائل حقيقية لوجود محرضات بيئية لالتهاب الشريان الصدغي بالرغم من افتراض البعض بأن الأشعة فوق البنفسجية قد تغير من التركيب المستضدي للإيلاستين (Elastin) والمكونات الأخرى من جدار الوعاء، أما الدراسة الجينية فهي مفهومة بشكل أفضل. هناك ارتباط قوي مع الهلا HLA DR4 وصلة محتملة مع الحاتمة المشتركة (Shared epitope) المرتبطة بالتهاب المفصل الروماتويدي بالرغم من أن أنماطاً جزيئية أخرى ضمن المنطقة DR قد تكون بنفس الأهمية.

10-9-3 التهابات الأوعية الأخرى:

قد تكتنف التهابات الأوعية الأخرى المفاصل مسببة آلاماً مفصلية أو اعتلالاً مفصلياً، وبشكل خاص يتظاهر المصابون بالورام الحبيبي لڤيجينر بآلام مفصلية مبهمة قبل تطور المظاهر الإكلينيكية الأكثر نوعية في السبيل التنفسي، الأنف أو الكليتين. تختلف المظاهر الهيستولوجية في التهاب الأوعية لڤيجينر عنها في التهاب الشرايين ذو الخلايا العملاقة والتهاب الشرايين العقدي (الشكل 10-10 ج).

نوقشت التهابات الأوعية بالتفصيل في الفصل الحادي عشر (انظر الجدول 11-3). وتضمن الورام الحبيبي لڤيجينر أيضاً في الفصلين التاسع والثالث عشر.

10-10 الداء العضلي الالتهابي أو التهاب العضل (Myositis):

(الحالة 10-14) التهاب العضلات (Polymyositis):

ظهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 32 سنة وذات تاريخ سابق لالتهاب القولون التقرحي (الهادئ في السنوات السبع الأخيرة) بسعال جاف، ثم أصبح السعال منتجاً لقشع صافي. فيما بعد تم قبول المريضة إلى المستشفى بعد شهرين بسبب ازدياد ضيق التنفس، الألم العضلي والآلام المفصلية. تم وضع تشخيص التهاب الأسناخ المليف إكلينيكياً وأثبت بالخزعة عبر القصبات. عولجت المريضة بالبريدنيزولون، حيث تحسن الألم المفصلي لديها وأصبح من الواضح إصابتها باعتلال عضلي داني (Proximal) وخيم. وجد الكرياتين كيناز (Creatine kinase) مرتفعاً جداً في المصل وأظهرت الخزعة العضلية نخراً وارتشاحاً متماشياً مع التهاب العضلات. كان لدى المريضة أضداد ذاتية جائلة ضد المستضد (Jo1) (انظر الفصل 19).

تماثلت المريضة للشفاء في النهاية بعد سير عاصف تضمن علاجاً بالميثيل بريدنيزولون النبضي، الأزاثيوبرين فموياً وتبادل البلازما (Plasma exchange) ثلاث مرات بمقدار 2.5 لتر.

استمرت معاناة المريضة من ألم عضلي ثابت وبعض الألم المفصلي وبقيت على 20 مجم بريدنيزولون يومياً.

(الجدول 10-17): تصنيف التهاب العضل المناعي الذاتي

1- التهاب العضلات (Polymyositis) مجهول السبب الأولي
2- التهاب العضل والجلد (Dermatomyositis) مجهول السبب الأولي
3- التهاب العضل (Myositis) المترافق مع الخباثة
4- التهاب العضل والجلد اليفعي
5- التهاب العضل كمظهر لمرض مناعي ذاتي آخر بما في ذلك التهاب العضل الحادث مترافقاً مع الذئبة الحمامية المجموعية، تصلب الجلد إلخ....... والاضطرابات عديدة الأجهزة المعرفة حديثاً مثل تلك المترافقة مع أضداد Jo1.

إن طيف التهاب العضل المناعي الذاتي (الجدول 10-17) يتضمن الالتهاب العضلي المعزول (التهاب العضلات الأولي)، الالتهاب المترافق مع تغيرات جلدية والتهاب الأوعية (التهاب العضل والجلد) أو مترافقاً مع مظاهر إكلينيكية أخرى لداء النسيج الضام. يبدو أن التهاب العضل والجلد الطفلي هو مرض مختلف عن الشكل الذي يصيب البالغين، مع ميل أكبر لحدوث التهاب الأوعية وتكلسات الأنسجة الرخوة.

يقدم التهاب العضل عادة بضعف عضلي يكتنف أساساً العضلات الدانية. قد يوجد بعض الألم والإيلام ولكنه يكون بسيطاً عادة. تظهر الاستقصاءات عادة ارتفاع مستوى إنزيمات العضلات الهيكلية (مثل الكرياتين كيناز)، وهو من الموجودات غير النوعية والتي قد تحدث في العديد من حالات الضرر العضلي. يوفر تخطيط كهربية العضل (Electromyography) والتفرس بالرنين المغناطيسي بينات داعمة.

يوضع التشخيص القطعي عادة بواسطة الخزعة العضلية والتي تظهر الألياف العضلية المتضررة والارتشاح باللمفاويات. توجد الأضداد المضادة للنوى في أكثر من 50٪ من المرضى المصابين بالتهاب العضل وقد تم الربط بين مستضدات ذاتية نوعية مع أنماط المرض وخاصة Jo1 الذي يترافق مع التهاب العضل، والتليف الرئوي وتغيرات تصلبية في الجلد.

يبدو أن إمراض كل من التهاب العضلات والتهاب العضل والجلد مختلفة، فيترافق التهاب العضلات مع تضرر العضلات الناجم عن الخلايا التائية، بينما يكون الدور الأهم في التهاب العضل والجلد للأضداد والمتممة.

سببيات التهاب العضل غير معروفة في أغلب الحالات، كان هناك الكثير من الاهتمام للمسبب الفيروسي لكن لم تسجل بينات مقنعة لدعم ذلك. تثار نسبة قليلة من الحالات بالأدوية وخاصة د ـ بنسلامين (D-penicillamin) ويترافق حوالي 10٪ من حالات التهاب العضل والجلد لدى البالغين بسرطانة مستبطنة، مما يوحي بأن الورم يثير المرض العضلي المناعي الذاتي.

المعالجة بالجرعات المرتفعة من الكورتيكوستيرويدات والتي تشرك غالباً بالأزاثيوبرين أو الأدوية الأخرى الكابتة للمناعة. الجرعات العالية من الجلوبولينات المناعية فعالة وريدياً في التهاب العضل والجلد لدى البالغين، لكنها تنكس إذا تم سحب المعالجة. تبلغ وفيات الخمس سنوات في التهاب العضل 10-15٪، ولكن المراضة (Morbidity) طويلة الأمد من الضعف العضلي أكثر شيوعاً بكثير.

* قراءات للاستزادة:

Infective arthritis

- Goldenberg DL (1998) Septic arthritis. *Lancet* 351,197-202.
- Kingsley C (1997) Microbial DNA in the synovium-a role in etiology or a mere bystander? *Lancet* 349,1038.

Rheumatoid arthritis

- ArendWP(1997) The pathophysiology and treatment of RA. *Arthritis Rheum.* 40,595-7.
- Fox DA (1997) The role of T cells in the immunopathogenesis of RA: new perspectives. *Arthritis Rheum.* 40,598-609.
- Koopman WJ & Moreland LW (1998) Rheumatoid arthritis: anticytokine therapies on the horizon. *Ann. Intern. Med.* 128, 231-3.
- Saklatvala J & Walport WJ (eds) (1995) Immunology of rheumatoid disease. *Br. Med. Bull.* 51, 243-522. (Contains several useful chapters reviewing aspects of the pathogenesis of rheumatoid arthritis.)

Systemic lupus erythematosus

- Bach JF & Koutouzov S (1997) New clues to systemic lupus. *Lancet* 350 (Suppl. 111), 11.
- Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, et al. (1995) Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, Neuropsychiatric, Cardiovascular, Pulmonary and Hematologic Disease. *Ann. Intern. Med.* 122, 940-50. Part 2: Dermatologic and joint Disease,
- Antiphospholipid Antibody Syndrome, Pregnancy, Morbidity and Mortality and Pathogenesis. *Ann. Intern. Med.* 123,42-53.
- Cooper CS, Dooley MA & Treadwell EL (1998) Hormonal, environ-

mental and infectious risk factors for developing SLE. *Arthritis Rheum*. 41,1714-21.
- Davies KA (1996) Complement, immune complexes and systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol*. 35,5-23.
- Editorial (1996) Systemic lupus erythematosus. *Drugs Ther. Bull.* 34, 20-2.
- Vyse TJ & Kotzin BL (1996) Genetic basis of SLE. *Curr. Opin. Immunol.* 8,843-51.

Seronegative spondyloarthropathy

- Arnett FC & Chakraborty R (1997) Ankylosing spondylitis: the dissection of a complex genetic disease. *Arthritis Rheum.* 40, 1746-8.

Miscellaneous

- Moutsopoulos HM & Kordossis T (1996) Sjögren's sydrome revisited: autoimmune epithehtis. *Br. J. Rheumatol*. 35,204-8.
- Munroy K, Thompson SD & Class DN (1997) Immunogenetics and pathogenesis of juvenile chronic arthritis *Arch. Dis. Child.* 77,530-4. -
- Salvarini C, Macchioni P & Boiardi L (1997) Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 350, 43-7.
- Smolen JS & Steiner C (1998) MCTD: to be or not to be. *Arthritis Rheum.* 41,761-7.
- Southwood TR (1997) Classifying childhood arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 56,79-82.
- Venables PJW (1996) Polymyositis associated overlap syndromes. *Br. J.Rheumatol.* 35,305.

❋ الأسئلة :

1- العامل الروماتويدي هو بروتين طور حاد:

صحيح/خطأ

2- إيجابية العامل الروماتويدي مشخصة لالتهاب المفصل الروماتويدي:

صحيح/ خطأ

3- أي من العبارات التالية حول التهاب المفصل الروماتويدي صحيحة؟

أ ـ يترقى أغلب المرضى إلى العجز التام

ب ـ تشكل الكورتيكوستيرويدات الفموية أساس العلاج الدوائي

ج ـ يُعرف ڤيروس إبشتاين ـ بار (Epstein-Barr) بأنه العامل المسبب

د ـ يستجيب دائماً للعلاج بتبادل البلازما

هـ ـ إن قياس البروتين التفاعلي C هو قياس مفيد للالتهاب المفصلي

4- من المفيد وجود اثنتين من التالي في تشخيص التهاب الفقار اللاصق:

أ ـ الأضداد مضادة النوى في المصل

ب ـ العامل الروماتويدي في المصل

ج ـ HLA B27 (هلا B27)

د ـ الجنس الذكري

هـ ـ HLA B8 (هلا B8)

5- أي من التالي يعد من المظاهر الشائعة لداء رايتر؟

أ ـ المرضى المسنين

ب ـ التهاب القزحية

ج ـ التهاب الإحليل

د ـ ارتفاع فعالية ربط الدنا (DNA) في المصل

هـ ـ HLA B27 (هلا B27)

6- قد تشمل الموجودات السيرولوجية في المرضى المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية ما يلي:

أ ـ ازدياد مستوى الجلوبولين المناعي G في المصل

ب ـ أضداد الدنا مزدوج الطاق

ج ـ انخفاض مستويات المتممة C3و C4

د ـ إيجابية اختبار VDRL (مختبر بحوث الأمراض المنتقلة جنسياً)

هـ ـ أضداد الصفيحات

7- أي من التالي قد يترافق مع الذئبة الحمامية المجموعية؟

أ ـ عوز مكون المتممة الرابع C4

ب ـ التهاب الجنبة

ج ـ حدوث مرتفع للولادات المتعددة العفوية

د ـ ازدياد حدوث الإجهاض العفوية

هـ ـ أضداد مضادة الشحمي الفوسفوري

8- يفيد اختبار الأضداد مضادة النوى في تشخيص التهاب الشرايين العقدي:

صحيح/ خطأ

9- تكون سرعة التثفل مرتفعة دائماً في المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية الفعالة:

صحيح / خطأ

10- تعتبر المستضدات Sm والبروتين النووي الريبوزي RNP جزءاً من المستضدات المعروفة بالمستضدات النووية القابلة للاستخلاص:

صحيح/ خطأ

الفصل الحادي عشر

الأمراض الجلدية

Skin diseases

1-11: مقدمة

2-11: العداوى والجلد

الحالة 11-1 القرحات الباردة الراجعة (Recurrent cold sores)

3-11: الإكزيمة التأتبية (Atopic eczma)

الحالة 11-2 الإكزيمة التأتبية

4-11: التهاب الجلد التماسي (Contact dermatitis)

الحالة 11-3 التهاب الجلد بالنيكل (Nickel dermatitis)

11-4-1 التهاب الجلد التماسي

5-11: أمراض الجلد الفقاعية (Bullous)

الحالة 11-4 الفقاع الشائع (Pemphigus vulgaris)

11-5-1: الفقاع الشائع

11-5-2: شبيه الفقاع الفقاعي (Bullous pemphigoid)

11-5-3: شبيه الفقاع الحملي (Pemphegoid gestationis)

11-5-4: انحلال البشرة الفقاعي المكتسب (Epidermolysis bullosa acquisita)

11-5-5: التهاب الجلد الهربسي الشكل (Dermatitis herpetiformis)

6-11: الأمراض المجموعية ذات الاكتناف الجلدي

الحالة 11-5 الوذمة الوعائية العصبية الوراثية (Hereditary angioedema)

11-6-1: نقص مثبط عامل المتممة الأول C1

الحالة 11-6 التهاب الأوعية الشروي (Urticarial vasculitis)

1-6-2: التهاب الأوعية

الحالة 11-7 وجود الجلوبولينات البردية في الدم المختلط (Mixed cryoglobulinemia)

11-6-3: جود الجلوبولينات البردية في الدم

الحالة 11-8 الذئبة الحمامية القرصية (Discoid lupus erythematosis)

11-6-4: الذئبة الحمامية

الحالة 11-9 التصلب المجموعي (Systemic sclerosis)

11-6-5: التصلب المجموعي

11-6-6: الصدفية (Psoriasis)

11-6-7: البهق (Vitiligo)

11-6-8: الثعلبة البقعية (Alopecia areata)

*** قراءات للاستزادة**

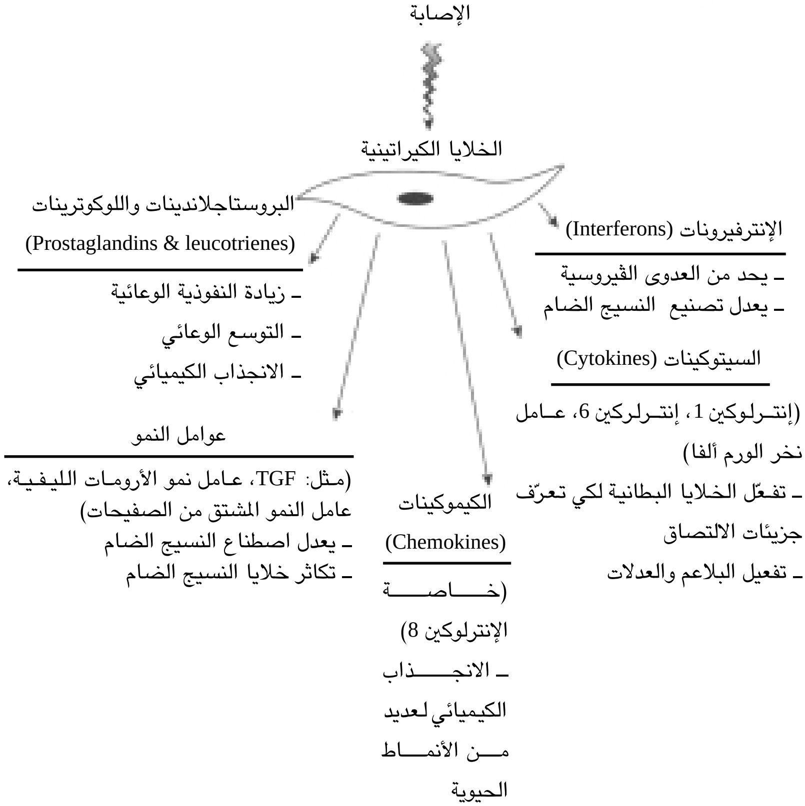
*** الأسئلة**

1-11 مقدمة:

يتألف الجلد من طبقة قرنية كتيمة (Impervious) من الخلايا الظهارية الحرشفية المطبقة التي تدعى بالخلايا الكيراتينية (Keratinocytes) (البشرة Epidermis) مغطية نسيجاً ضاماً وعائياً (الأدمة Dermis)، للبشرة وظيفة ميكانيكية هامة كحاجز عن العالم الخارجي، ولكنها تلعب دوراً أكثر فعالية في استجابة الجلد للإصابة. يمكن للخلايا الكيراتينية أن تصنع أعداداً ضخمة من السيتوكينات والوسائط الالتهابية الأخرى استجابة للإصابة أو الأشعة فوق البنفسجية (الشكل 11-1). تسبب هذه الوسائط ازدياد النفوذية الوعائية، وتجذب وتفعّل خلايا الجملة المناعية و تحرض تعبير جزيئات الالتصاق على الخلايا البطانية المجاورة ممكنة من وصول هذه الخلايا إلى النسيج المتضرر.

تتداخل مع هذه الاستجابة غير التلاؤمية (Non-adaptive) تجاه الإصابة جملة مسؤولة عن توليد استجابة مناعية تلاؤمية ضد المستضدات التي تطال مدخلاً عبر الجلد. إن حوالي 10٪ من الخلايا في البشرة هي تجمعات معرّفات متخصصة للمستضدات (Antigen-presenting) تُعرف باسم خلايا لانجرهانس (Langerhans) لهذه الخلايا قدرة كبيرة على استعادة ومعالجة المستضد. تهاجر هذه الخلايا بعد حدوث أي أذية للبشرة (مثل الاجتياح بالبكتيريا) على طول خطوط اللمف الواردة إلى جنيب القشرة (Paracortex) للعقد اللمفية وتتمايز خلال هجرتها إلى خلايا متغصنة (Dendritic) مع تعبير مرتفع للصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) والجزيئات المنبهة المساعدة. بعد ذلك تستطيع أن تُفعّل الخلايا التائية الساذجة (Naïve) النوعية للببتيدات المشتقة من المستضدات الملتقطة في الجلد مما يثير تكاثر وتمايز الخلايا التائية إلى خلايا مستفعلة (Effector) تغادر أغلب هذه الخلايا لاحقاً العقدة اللمفية وتدخل الدم مهاجرة إلى الجلد المصاب بالالتهاب، حيث تلعب دورها في التخلص من أي ممرض غازي. تحدث أبابة (Homing) الخلايا التائية هذه إلى الجلد لأنها تُعبّر جزيئات الالتصاق النوعية للمستقبلات الموجودة على الخلايا البطانية في الجلد المصاب بالالتهاب (هذا التعبير تتم إثارته بواسطة إشارات السيتوكين من الخلايا الكيراتينية). تثار النوعية الجلدية هذه للخلايا التائية بإشارات تأتي من الخلايا المتغصنة المشتقة من خلايا لانجرهانس. يُعرف جزيء الالتصاق من الخلايا التائية

الأكثر تمييزاً للأبابة نحو الجلد باسم: المستضد الجلدي المرتبط مع اللمفاويات [Cutaneous lymphocytes-associated antigen (CLA)] والذي يرتبط مع E- سيليكتين (E-selectin) على الخلايا البطانية. اعتبرت خلايا لانجرهانس، الخلايا الكيراتينية، اللمفاويات التائية إيجابية المستضد الجلدي المترافق مع اللمفاويات (CLA) مجتمعة بأنها النسيج اللمفاني المرتبط بالجلد[Skin-associated lymphoid tissue] (SALT) وبالرغم من أن هذا النسيج يحد من العدوى فهو مسؤول أيضاً عن بعض أنماط المرض الجلدي (انظر الشكل 11-3).



(الشكل 11-1): العوامل سليفة الالتهابية المتعددة التي تنتج بواسطة الخلايا الكيراتينية استجابة للإصابة

يتعرض الجلد للأشعة فوق البنفسجية (UVR) على عكس باقي الجسم وهي تملك تأثيرات مناعية موضعية ومجموعية هامة (الجدول 11-1). يؤدي التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية في بعض سلالات الفئران إلى حدوث سرطان الجلد. كذلك يتطور عدد من السرطانات الجلدية في المرضى مكبوتي المناعة، خاصة الذين يتعرضون للأشعة فوق البنفسجية،مما يوحي بأن الآليات المناعية تنظم تطور المرض الورمي الجلدي. يثبط التعرض للأشعة فوق البنفسجية وظيفة خلايا لانجرهانس، وينقص في المختبر استجابات اللمفاويات ويسبب اختلال المناعة المتوسطة خلوياً (الجدول 11-1). تنجم هذه التأثيرات للأشعة فوق البنفسجية بشكل كبير عن إنتاج الخلايا الكيراتينية لعامل نخر الورم ألفا والسيتوكينات الأخرى (الشكل 11-1). إن التعرض المديد للشمس يسبب الضرر لجملة الجلد المناعية.

تستطيع المناعة الذاتية وفرط التحسس أن تسبب أمراضاً جلدية. قد يُحرض التضرر الجلدي بالأضداد الذاتية للمستضدات الجلدية (في الأمراض الفقاعية) أو بواسطة ترسبات المركبات المناعية (في الذئبة الحمامية المجموعية). تكتنف الخلايا التائية في بعض أشكال التهاب الجلد.

(الجدول 11-1): تأثيرات الأشعة فوق البنفسجية على الجلد

* تحريض تشكيل السرطانة الجلدية
* التأثير على خلايا لانجرهانس :
ـ يغير المورفولوجيا
ـ إنقاص تعبير مستقبلات سطح الخلية
ـ إنقاص القدرة على تعريف المستضد
* التأثير على اللمفاويات:
– ينقص حركة المرور الخلوية
ـ تغيير التجمعات الخلوية في الدم المحيطي (انخفاض اللمفاويات +CD4، زيادة اللمفاويات +CD8)
ـ كبت استجابات فرط التحسس التماسي
ـ إعاقة استجابات تحول اللمفاويات إلى محدثات الانقسام الفتيلي(Mitogens) والمستضدات
ـ تغيير إنتاج السيتوكينات

2-11 العداوى والجلد:

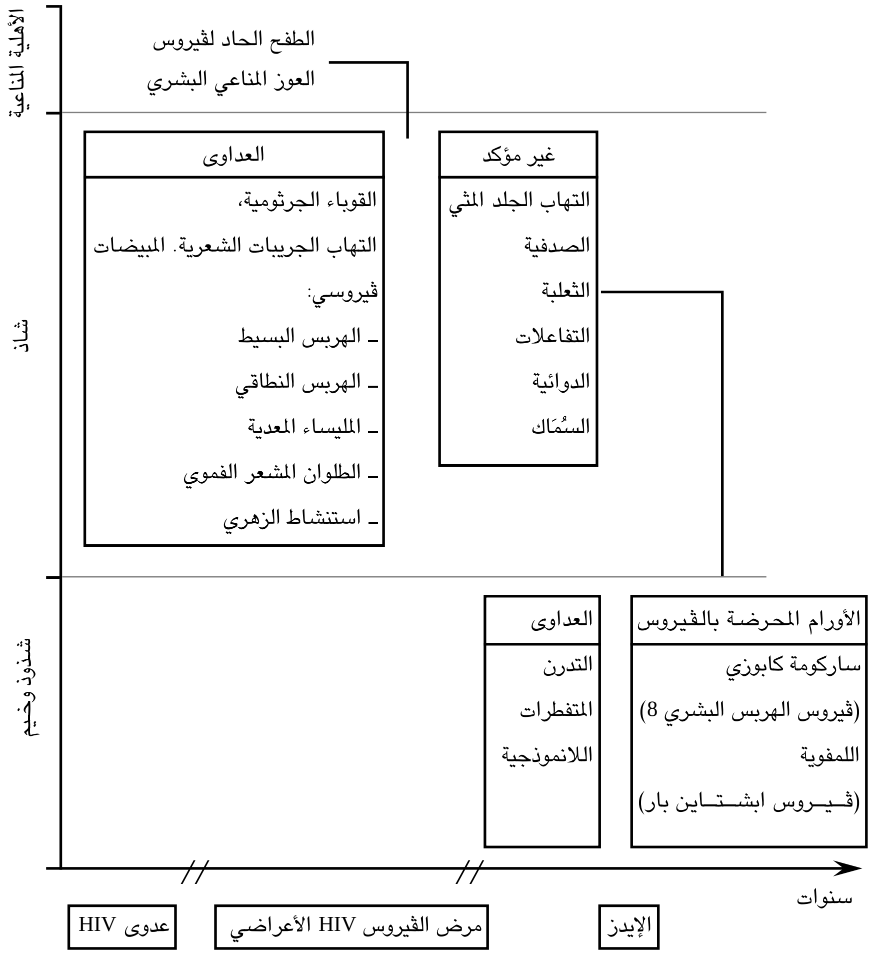
(الحالة 1-11) القرحات الباردة الراجعة (Recurrent cold sores):

منذ عمر الثماني سنوات، عانت هذه المرأة التي تبلغ حالياً الثامنة والثلاثين من القرحات الباردة الراجعة. ففي كل سنة ولعدة مرات كان يتطور لديها إحساس ناخز مميز حول الأنف أو الشفاه يتلوه بعد عدة ساعات تشكل موضع لنفطات (Blisters) صغيرة تكسى بقشرة ثم تصبح أكثر إيلاماً وتزول تدريجياً خلال عدة أيام. كانت الهجمات تثار غالباً بالتعرض لضوء الشمس الشديد. في تاريخ المريضة إصابة شديدة بحمى الكلأ (Hay fever) ولكنها كانت بحالة جيدة فيما عدا ذلك. كان من الممكن أن تحد من عدد الهجمات باستعمال حاجب شمسي (Sun-block)ذو عامل مرتفع وأن تنقص من وخامة كل هجمة بالاستعمال الفوري لكريم أسيكلوڤير (Acyclovir) عند بدء حدوث الأعراض.

يمكن للعداوى الجرثومية، الڤيروسية أو الفطرية أن تحدث عندما يتصدع الحاجز الفيزيائي للجلد و كمثال بعد الرضح (Trauma) (خاصة الحروق) أو الإكزيمة المنتشرة، أو عندما يختل الدفاع المناعي بسبب العلاج الكابت للمناعة المجموعي أو الموضعي (مثل الكورتيكوستيرويدات أو الأدوية السامة للخلايا) أو بسبب العوز المناعي الأولي (انظر الفصل 3). قد تبذر العداوى الإنتانية الدموية مثل إنتان الدم بالمكورات البنية أو السحائية بؤراً من العدوى ضمن الجلد. تغزو ڤيروسات معينة الجلد مشكلة آفات منعدية (Infected) الحماق (Chickenpox) أو الثآليل (Warts)، بالرغم من أن حدوث طفح تفاعلي غير معد هو أكثر شيوعاً كاستجابة للعداوى الڤيروسية المجموعية (مثل: طفحيات الحصبة الألمانية (Rubella) أو الحصبة (Measles) يحدث هربس الشفة الراجع بالاستنشاط (Reactivation) لعدوى الهربس البسيط المستديم وتثار الهجمات غالباً بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية، وقد يعزى ذلك لكبت الجملة المناعية للجلد. يزيد ميل التأتبيين (Atopics) للإصابة بهربس الشفة، وقد يعزى ذلك لنقص استجابة الخلايا التائية الفعالة ضد الڤيروس. بالرغم من ندرة الأورام الحبيبية الجلدية في البلدان المتطورة فهي تنجم بشكل أكثر شيوعاً في أنحاء العالم عن غزو البكتريا مثل *المتفطرات الدرنية (Mycobacterium tuberculosis)*، المتفطرات الجذامية

(Mycobacterium leprae) أو اللولبيات الشاحبة (Treponema pallidum).

أحد أفضل الأمثلة على التظاهرات الجلدية المتعددة الناجمة عن عدوى مستبطنة هو ڤيروس العوز المناعي البشري HIV (انظر الفصل 2 و 3) يحدث طيف من المشاكل الجلدية في المعديين بڤيروس العوز المناعي البشري (الشكل 2-11)، قد تكون هذه أحياناً سورات من مرض جلدي سابق مثل الصدفية ولكن الأغلب أن تكون حديثة.



(الشكل2-11): طيف المرض الجلدي في الأشخاص إيجابيي ڤيروس العوز المناعي البشري

3-11 الاكزيمة التأتبية:

(الحالة 11-2) الاكزيمة التأتبية:

تطور على جذع صبي في الخامسة من العمر طفح حاك مذ كان عمره ثمانية عشر شهراً، وخلال السنوات الثلاث التالية لظهوره كان ينشط ويخمد وبدأ يكتنف بالتدريج وبشكل سائد الخاصرتين، الحفرتين المأبضيتين و الحفرتين المرفقيتين. كان لدى الطفل ربو بسيط يحتاج أحياناً لموسعات القصبات فقط. عولجت الإكزيمة التأتبية البسيطة لديه بالكريمات المطرية اللطيفة و بالهيدروكورتيزون 1٪ أحياناً.

المآل لديه جيد وتميل المشاكل الجلدية لأن تبرأ خلال السنوات القليلة التالية.

الإكزيمة التأتبية اضطراب شائع يحدث بشكل سائدفي الطفولة، و يبدو أنه يحدث بسبب تفاعل فرط تحسسي نمط الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) في الجلد. إنها اضطراب بسيط عادة (كما في الحالة الموصوفة هنا) ولكنها يمكن أن تكون أكثر إشكالاً وتترافق أحياناً بمضاعفات مهددة للحياة. نُوقش الاضطراب وإمراضه بتفصيل أكثر في الفصل الرابع.

(الحالة 11-3): التهاب الجلد بالنيكل (Nickel dermatitis):

ظهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 47 سنة بتاريخ يعود إلى ثلاثة أسابيع من الإصابة بطفح حاد بدأ بالظهور تحت الساعة في معصمها، وبعد أسبوعين ظهرت بقعة أخرى عند السرة. كانت المريضة قد لاحظت مسبقاً أنها لا تستطيع أن تضع الأقراط الرخيصة بدون أن تصاب بالطفح على الفصوص الأذنية لديها. لم يكن هناك تاريخ مرضي سابق ملحوظ ولا تاريخ شخصي أو عائلي للتأتب.

بالفحص، شوهدت رقعتين من الالتهاب الجلدي على المنطقة المصابة، وكان مظهرهما يوحي بالتهاب الجلد التماسي المثار بالنيكل تبعاً لوجود النيكل في الساعة وفي زر تثبيت الجينز.

تم إجراء اختبار اللطخة لمجموعة العوامل الأكثر إحداثاً (الجدول 11-1) التابع للحالة، كانت هناك نتائج شديدة الإيجابية محرضة بسلفات النيكل وكلور الكوبالت فقط، كان التشخيص النهائي التهاب الجلد بالنيكل والذي تلاشى عفوياً بعد تجنب المواد الحاوية على النيكل.

(الجدول 11-1 ج) التابع للحالة: بعض العوامل المسؤولة عن التهاب الجلد التماسي الأرجي

	العامل	أمثلة التعرض
المعادن	النيكل	المشابك، القلادات، أحزمة الساعات
	الكروم	الإسمنت (عمال البناء)
	الكوبالت*	
الأدوية	الكيماويات مجموعة بارا -Para	المواد المخدرة من نوع بنزوكايين ـ المضادات الحيوية زمرة السلفا ـ المواد الحاوية حمض بارا أمينو بنزويك (مثل حاجبات الشمس) والعوامل الخافضة للسكر بطريق الفم (سلفونيل يوريا)
	فينوثيازين	مضادات الهيستامين ذات أساس الفينوثيازين
	نيوميسين	المضادات الحيوية الموضعية
اللدائن	راتنجات الإيبوكسي	صناعة البناء، الصموغ
	الأكريلات	
المطاط	المسرعات	صناعة الإطارات، القفازات المطاطية، الأحذية، الملابس....الخ
النباتات	السماق السام (في الولايات المتحدة الأمريكية فقط) [Poison ivy]	
	زهرة الربيع (Primula)	
	الأقحوان (Chrysanthemum)	
	الغرنوقي (Geranium)	
مواد التجميل	العطور	
	المواد الحافظة	
	اللانولين	

** إن مصدر التحسس للكوبالت غامض عادة ولكنه قد يستمر كحساسية مرافقة للنيكل (المعادن) أو الكروم (الإسمنت).*

4-11 التهاب الجلد التماسي:

1-4-11 التهاب الجلد التماسي:

مرض جلدي التهابي يسببه فرط تحسس (نمط 4) متواسط خلوياً (الخلايا التائية المساعدة TH1 1) لعوامل خارجية تتعرض للتماس مع الجلد، وهو سبب مهم لمرض الجلد المهني. إن مجال المستضدات المحسسة (Sensitizing antigens) المحتملة واسع ولكن ولحسن الحظ فإن عدد قليل نسبياً من المواد مسؤول عن أغلب الحالات (انظر الجدول C 11-1 التابع للحالة). هذه العوامل ذات وزن جزيئي منخفض عادة (أقل من 1كيلو دالتون) وليست مستمنعة بحد ذاتها، وعوضاً عن ذلك فهي جزيئات شديدة التفاعل ترتبط بشكل تساهمي إلى الجلد أو البروتينات النسيجية. تعرف المادة الكيميائية المحسسة بالناشبة (Hapten) والبروتين الذي يرتبط بها بالحامل (Carrier) (انظر الفصل الأول).

يعتمد تشخيص التهاب الجلد التماسي على معرفة التاريخ الطبي الدقيق، توزع الآفات واختبار اللطخة. في اختبار اللطخة (Patch test) يتم تطبيق المحسس الجلدي المشكوك به على الجلد السوي (عادة الناحية العلوية للظهر) ويغطى لمدة 48 ساعة ومن ثم تتم قراءة التفاعل بعد يومين وأربعة أيام. يحدث التهاب وجساوة (Induration) مكان الفحص إذا كانت الاستجابة إيجابية. وبالرغم من وجود أخطاء في تفسير القراءة، فإن اختبار اللطخة لا غنى عنه في استقصاء التهاب الجلد التماسي الأرجي.

التهاب الجلد التماسي هو نمط بدئي لفرط تحسس متواسط بالخلية التائية (انظر الإطار 11-1) تم التعرف على طورين للإمراض: طور التحريض منذ تماس المستضد البدئي إلى حين تحسس اللمفاويات التائية، وطور الرد منذ رجعة التعرض للمستضد وحتى ظهور التهاب الجلد.

في طور التحريض (Induction phase) ترتبط خلايا لانجرهانس بمركب الناشبة ـ البروتين الحامل وتعرّفه بالاشتراك مع مستضدات الصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي إلى اللمفاويات التائية (الشكل 11-3) يمكن أن تحدث إثارة المناعة الخلوية لمحسس جلدي تماسي خلال 7-10 أيام من التعرض

الأولي، ولكنها تحدث عادة بعد أشهر أو سنوات عديدة لكميات ضئيلة من المستضد. يختلف تحسس الشخص حسب طبيعة المادة الكيميائية، تركيزها والاستعداد الجيني للشخص المتعرض. تحرض رجعة التعرض للمستضد المسبب طور الرد (Elicitation phase) الذي يحدث التهاب الجلد. وفي هذا الطور، فإن الخلايا التائية المستفعلة تنقل عبر الدوران إلى الجلد وتواجه المستضد (المكون من الناشبة المركبة إلى البروتين الحامل) المعرّف من قبل خلايا لانجرهانس والخلايا المعرّفة للمستضد الأخرى في البشرة. يسبب تفعيل الخلايا التائية تحرر السيتوكينات التي تحرض الالتهاب الجلدي (الشكل 11-3)، مع تكاثر الخلايا الكيراتينية، فرط تنسج البشرة والسماكة التالية الواقية.

(الإطار 11-1): بينات دور الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) (فرط التحسس المتواسط خلوياً) في التهاب الجلد التماسي

* إن الخلايا الالتهابية المشاهدة في اختبارات اللطخة الإيجابية هي لمفاويات تائية من نوع +CD4 والتي تشكل الإنترلوكين 2 والإنترفيرون جاما.

* يمكن نقل الحساسية التماسية بشكل منفعل للحيوانات غير المتحسسة بواسطة حقن اللمفاويات التائية من الحيوانات المتحسسة ولكن ليس بالمصول الضدية.

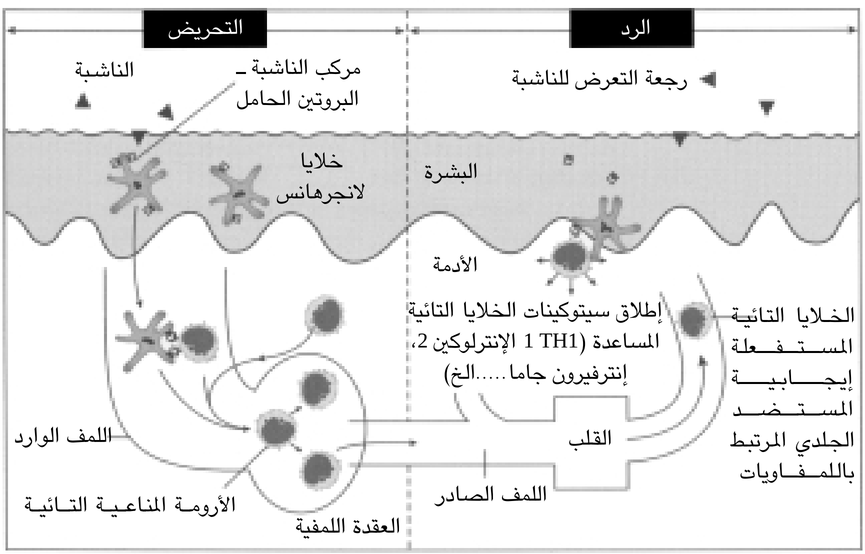
* تحتاج التفاعلات الجلدية التماسية في الأشخاص المتحسسين إلى 48 ساعة لكي تظهر وهذا نمطي لتفاعلات فرط التحسس المتواسطة خلوياً وليس المتواسطة بالأضداد (انظر الفصل الحادي عشر).

يشمل التدبير العلاجي لالتهاب الجلد التماسي سبيلين: الوقاية والمعالجة، والهدف الأكثر أهمية هو تمييز المستضد المسؤول والتخلص منه. و لسوء الحظ، فإن العديد من المستضدات الشائعة واسعة الانتشار وقد يكون تجنب المستضد صعب التطبيق. تعتمد التدابير الوقائية في التهاب الجلد المهني على استعمال القفازات والألبسة الواقية، تحسين التهوية أو الاستبدال بالكيماويات غير المستضدية. تعتبر بعض الأدوية المستعملة في علاج الأمراض الجلدية من أكثر المسببات شيوعاً لالتهاب الجلد التماسي (انظر الجدول 11-1 التابع للحالة)، وتتضمن المضادات الحيوية الموضعية ومضادات الهيستامين. الكورتيكوستيرويدات الموضعية عوامل

علاجية مفيدة كما في الإكزيمة التأتبية بالمشاركة مع المضادات الجرثومية إذا كانت مستطبة.

5-11 أمراض الجلد الفقاعية:

أمراض الجلد الفقاعية (والتي تتضمن: الفقاع الشائع، شبيه الفقاع الفقاعي، شبيه الفقاع الحملي والتهاب الجلد الهربسي الشكل) ليست شائعة ولكنها خطيرة، وقد تكون مميتة أحياناً (فيما يختص بالفقاع الشائع). شارك علم المناعة بمساهمات هامة لفهم هذه الحالات (الإطار 11-2) والتي تملك منظراً مميزاً بالفحص الهيستولوجي المناعي المباشر (الشكل 11-4) و/ أو الأضداد المصلية المكتشفة بالتألق المناعي غير المباشر للجلد البشري. تم تلخيص المستضدات الذاتية المميزة بواسطة هذه الأضداد في (الشكل 11-5).



(الشكل 11-3): إمراض التهاب الجلد التماسي الأرجي. ترتبط خلايا لانجرهانس وتعرّف مركب الناشبة ـ البروتين الحامل إلى اللمفاويات التائية. تُحرض رجعة التعرض التالية تفاعل فرط تحسس متوسط بالخلايا التائية (نمط 4) في الجلد

(الحالة 11-4) الفقاع الشائع (Pemphigus vulgaris):

ظهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 46 عاماً بطفح نفطي متعمم خلال الأسابيع الأربعة الأخيرة، كانت الإصابة الرئيسية في الجذع، ولدى الفحص كان هناك تنفط (Blistering) شامل ومساحات واسعة من الجلد المعرّى، كان هناك قرحات في الفم أيضاً. التشخيص البدئي كان الفقاع الشائع.

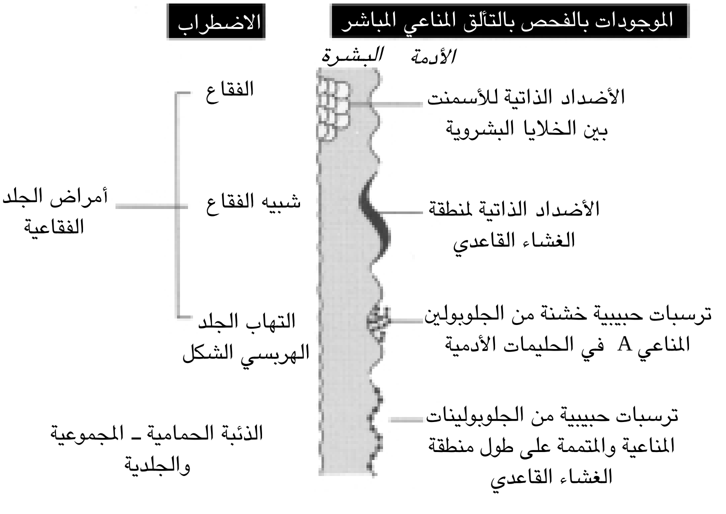
أظهرت الاستقصاءات المخبرية سواء الهيموجلوبين وتعداد الدم الكامل وكذلك البروفيل الكيميائي الحيوي. أظهر المصل وجود أضداد تتفاعل بقوة مع السطوح الخلوية للخلايا الكيراتينية في البشرة. أظهر الفحص بالتألق المناعي المباشر لخزعة من الجلد السوي المأخوذ من مقر مجاور لإحدى الفقاعات وجود ترسبات الجلوبولين المناعي G حول الخلايا الكيراتينية معطياً مظهر «سلك الدجاج». (انظر الشكل 11-4). وهذه الموجودات مميزة للفقاع الشائع. عولجت المريضة بـ 120 مليجرام من البريدنيزولون يومياً في البدء ثم أُنقص إلى 60 مليجرام يومياً عندما توقف تشكيل النفطات الجديدة. تمت متابعة المريضة بشكل منتظم لمدة سنتين حيث أُنقصت المعالجة تدريجياً إلى مستويات المداومة ولم تظهر بعدها فقاعات جديدة.

11-5-1 الفقاع الشائع:

وهو الأكثر خطورة بين أمراض الجلد الفقاعية، وكان مميتاً في الغالب قبل توفر الكورتيكوستيرويدات المجموعية، العمر المعتاد للحدوث بين 40-60 سنة لكن لا توجد مجموعات عمرية مستثناة. يبدأ الفقاع غالباً بتقرح مخاطية الفم يتلوه ظهور فقاعات دامعة رخوة واسعة الانتشار، تحدث النفطات ضمن البشرة وهكذا يُبطن كلا سقف وأرضية النفطة بالخلايا البشروية. يبدو أن الحوادث الباثولوجية الأبكر هي تحلل المادة الأسمنتية ضمن الخلايا يتلوه فقد التصاق الخلية الظهارية السوية وانفصال الخلايا (انحلال الأشواك Acantholysis) الهدأة العفوية غير معتادة بالرغم من أن الحالة تتفاوت في الشدة عبر السنين.

يكون التألق المناعي المباشر للجلد حول الآفات مشخصاً في كل الحالات عملياً (الشكل 11-4)، تتفاعل الأضداد (صنف الجلوبولين المناعي G) والمتممة C3 مع سطح الخلية الكيراتينية في البشرة أي مقر التغيرات الباثولوجية.

الركيزة الأساسية في المعالجة هي الكورتيكوستيرويدات المجموعية. يجب أن تكون الجرعة البدئية مرتفعة بما يكفي لكبت تشكيل النفطات الجديدة وقد تحتاج الحالات الوخيمة لأكثر من 100مليجرام من البريدنيزولون يومياً. وعندما يتوقف تشكيل النفطات الجديدة يمكن إنقاص جرعة الستيرويد بسرعة إلى حوالي 40-60 مليجرام/يوم وأقل من ذلك بالتدريج فيما بعد. يمكن الاستعانة بعيار الأضداد لإحكام جرعة المداومة النهائية. يملك الأزاثيوبرين تأثيراً مستبقياً للستيرويدات، ويسمح باستعمال جرعات مداومة أخفض من الستيرويدات. أُثبت كذلك نجاح فصادة البلازما في التخلص من الأضداد الجائلة وخاصة في الحالات المعندة للستيرويدات.

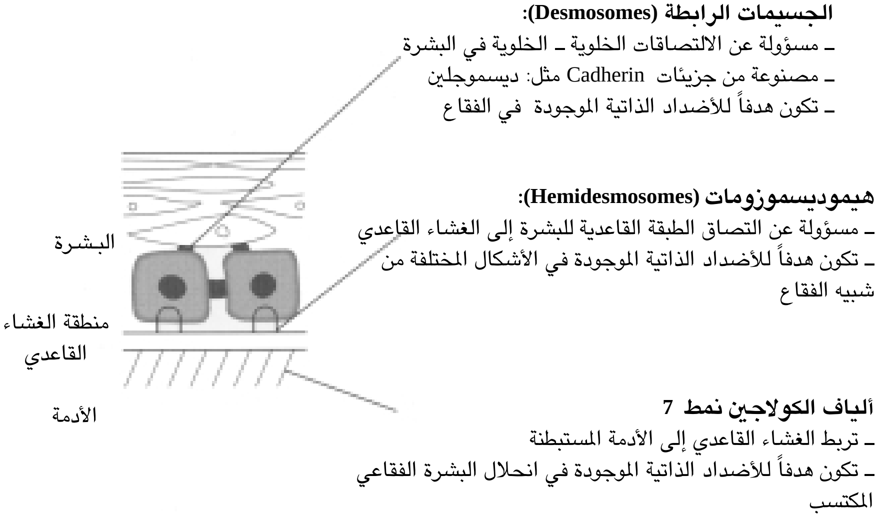


(الشكل 11-4): الموجودات المميزة بالفحص بالتألق المناعي المباشر للخزعات الجلدية

(الإطار 11-2): البينات على أن الفقاع مرض مناعي ذاتي

* لدى أكثر من 90٪ من المرضى أضداد جائلة لجزيئات التصاق الجسيمات الرابطة، خاصة الديسموجلين 3
* يتعلق عيار الأضداد أحياناً بفعالية المرض
* تنقص فصادة البلازما عيار الأضداد وفعالية المرض
* ولدت بعض النساء المصابات بالمرض الفعال أطفالاً مصابين بآفات نموذجية للفقاع الشائع
* يمكن إحداث آفات مشابهة للفقاع في جلد الفئران والقرود بالحقن ضمن الأدمة للمصل المأخوذ من المصابين بالفقاع
* تثير أجزاء الجلوبولين المناعي G من مصل المصابين بالفقاع انفصال الخلايا الظهارية في مزارع الجلد البشري.

هناك شكل أبسط وأندر من الفقاع يُعرف باسم الفقاع القرطاسي (Pemphigus foliaceus)، يميل لاستبقاء الأغشية المخاطية ويترافق بأضداد ذاتية لبروتين جسيمات رابطة مختلف هو الديسموجلين 1 (Desmoglein 1).



(الشكل 11-5): المستضدات الذاتية في مرض الجلد الفقاعي

2-5-11 شبيه الفقاع الفقاعي (Bullous pemphegoid)

تبدي هذه الحالة تماثلاً إكلينيكياً كبيراً مع الفقاع (ومن هنا يأتي الاسم) ولكن الفقاعات تتوضع تحت البشرة وليس ضمنها. أكثر شيوعاً في الأشخاص فوق عمر الستين، ويتميز بوجود فقاعات كبيرة، متوترة على الفخذين، الذراعين والبطن غالباً.

يكون التلوين بالتألق المناعي المباشر لخزعة جلدية حول الآفات مشخصاً عادة، حيث يبدي ترسبات من الجلوبولين المناعي G ومكون المتممة الثالث C3 بكل شريط مستمر (خطي) على طول منطقة الغشاء القاعدي (انظر الشكل 11-4) ترتبط أضداد منطقة الغشاء القاعدي الجائلة ببروتينات الجسيمات الرابطة النصفية (Hemidesmosomal) المتوضعة في الصفيحة الصافية (Lamina lucida) وتكشف بالتألق المناعي غير المباشر في 75-90٪ من المرضى المصابين بالمرض الفعال، وعلى عكس الفقاع لم يتم إثبات الإمراض المباشرة لهذه الأضداد الذاتية بشكل قاطع لأنه:

1- لم يتم إنتاج هذه الآفات بشكل مطابق في جلد القرد أو الجلد البشري المزدرع (Explants) بواسطة النقل السلبي للمصول من الأشخاص المصابين.

2- تبقى الآفات قابلة للكشف خلال الهدأة.

3- لا يتعلق عيارها بفعالية المرض.

المعالجة مماثلة لمعالجة الفقاع الشائع ما عدا أن استعمال جرعات أخفض من البريدنيزولون والأزاثيوبرين كافي عادة لتثبيط النفطات، وقد تحدث أحياناً تموجات تلقائية.

3-5-11 شبيه الفقاع الحملي(Pemphegoid gestationis):

شبيه الفقاع الحملي (الهربس الحملي Herpes gestationis) من الأمراض الجلدية النفطية (Blistering) النادرة التي تحدث في الحمل، يشابه شبيه الفقاع الفقاعي بالمظهر العياني، ولكن المشاهدة الأكثر شيوعاً بالتألق المناعي المباشر هي وجود شريط خطي من مكون المتممة الثالث على منطقة الغشاء القاعدي، وعلى

عكس شبيه الفقاع الفقاعي، فإن الأضداد المضادة لمنطقة الغشاء القاعدي محدودة بصنف دوني من الجلوبولين المناعي G، وتشاهد في 25٪ فقط من المرضى المصابين بشبيه الفقاع الحملي بالتألق المناعي غير المباشر التقليدي. وعلى كل حال، فإنه يمكن إظهار وجود مكونات جائلة في كل مريض تقريباً (يفترض أن تكون أضداد الجلوبولين المناعي G) التي تثبت عامل المتممة الثالث إلى الغشاء القاعدي السوي.

4-5-11 انحلال البشرة الفقاعي المكتسب (Epidermolysis bullosa acquisita)

وهو اضطراب مناعي ذاتي نفطي نادر مع بعض التماثل مع مجموعة الاضطرابات النفطية الموروثة المعروفة نوعياً بانحلال البشرة الفقاعي الحثلي (Dystrophic epidermolysis bullosa). تميل الفقاعة في انحلال البشرة الفقاعي المكتسب للحدوث في الأطراف وأن تثار بالرضح. يظهر التألق المناعي المباشر في انحلال البشرة الفقاعي المكتسب ترسبات الجلوبولين المناعي G على طول منطقة الغشاء القاعدي، لكن الهدف المستضدي مختلف عنه في الأشكال المختلفة من شبيه الفقاع، يبدو أن المستضد الذاتي من نوع النمط السابع من الكولاجين وهي ألياف تثبت منطقة الغشاء القاعدي إلى الأدمة المستبطنة.

5-5-11 التهاب الجلد الهربسي الشكل (Dermatitis herpetiformis):

يتصف التهاب الجلد الهربسي الشكل بمجموعات من الحويصلات الصغيرة الحاكة جداً على السطوح الباسطة مثل المرفق، الركبتين، الردفين، الرقبة والكتفين. يمكن أن تصاب أي مجموعة عمرية ولكن تكون أغلب أعمار المرضى بين 20-40 سنة عند تشخيص الحالة. تكون الفقاعة تحت البشرة كما في شبيه الفقاع لكن الموجودات بالتألق المناعي تكون مختلفة تماماً.

يظهر التألق المناعي المباشر للجلد غير المكتنف في التهاب الجلد الهربسي الشكل وجود ترسبات من الجلوبولين المناعي A بشكل حبيبي في ذرى حليمات

الأدمة (الشكل 11-4). تظهر الآفات الفعالة عدم وجود ترسبات الجلوبولين المناعي A، ويظهر التألق المناعي غير المباشر عدم وجود أضداد ذاتية جائلة لأنسجة الجلد. يظهر في بعض المرضى المصابين بفقاعات كبيرة وجود ترسبات خطية للجلوبولين المناعي A بدلاً من ذلك، ولكن ذلك يعتبر الآن كياناً مختلفاً (الجُلاد الفقاعي [Bullous dermatosis] ذو الجلوبولين المناعي A الخطي) لأن الآفة، سير المرض، الخلفية الجينية والمعالجة تختلف.

يصاب أغلب مرضى التهاب الجلد الهربسي الشكل باعتلال معوي غير قابل للتمييز عن الداء البطني (Celiac disease) (انظر الفصل الرابع عشر) وهو عادة بسيط، لا أعراضي ويكشف فقط بالخزعة الصائمية. يملك حوالي 30٪ من المرضى أضداد للجليادين (Gliadin) والإندوميزيوم (Endomysium) في مصلهم. هناك ازدياد خطر حدوث اللمفومة في التهاب الجلد الهربسي الشكل كما في الداء البطني، وازدياد ملحوظ في وراثة النمط الفرداني (HLA-B8,DR3,DQ2) لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا) B8 و DR3 و DQ2.

إن سبب الاعتلال المعوي في التهاب الجلد الهربسي الشكل هو بروتين القمح (الجلوتين: Gluten) القوتي ويتحسن الشذوذ المعوي لدى سحب الجلوتين. أما الآفات الجلدية فهي ليست ثانوية للاعتلال المعوي حيث أنها قد تحدث دون وجوده. يستجيب المرض الجلدي لتحديد قوتي خال تماما من الجلوتين لفترة طويلة، مع غياب ترسبات الجلوبولين المناعي A من الجلد بالرغم من الحاجة لأكثر من سنتين للسيطرة على الطفح. إن رجعة إدراج الجلوتين في القوت يسبب رجعة الطفح خلال ثلاثة أشهر، مما يثبت أن التهاب الجلد الهربسي الشكل معتمد على الجلوتين. يحدث الدابسون (Dapson) تحسناً فورياً في الجلد بدون تأثير على الاعتلال المعوي، إن آلية عمل الدابسون في التهاب الجلد الهربسي الشكل مجهولة.

6-11 الأمراض المجموعية ذات الإصابة الجلدية:

(الحالة 11-5) الوذمة الوعائية العصبية الوراثية (Hereditary angioedema):

ظهرت الحالة في صبي يدعى جمال يبلغ من العمر 14 عاماً بتاريخ يعود إلى ستة أشهر مضت من نوبات راجعة من التورم في الشفتين، العينين واللسان. كان التورم يحدث بشكل مفاجئ ويزداد خلال فترة 12-20 دقيقة ويستمر من 12-48 ساعة. لم يكن التورم حاكاً ولكنه يميل لإحداث إحساس واخز، لم يكن هناك انسداد للمسالك الهوائية أو أي ألم بطني أثناء الهجمات، والتي كانت غالباً ما تترافق بعدوى داغلة (Intercurrent)، كما لم يكن هناك حدوث للشرى. عانت أخت جمال وعمرها واحد وعشرون عاماً من مشكلة مماثلة لمدة أربعة سنوات. أما الفحص الفيزيائي فقد كان سوياً.

كانت القصة الإكلينيكية نمطية للوذمة الوعائية العصبية وأوحى التاريخ العائلي بأنها قد تكون الوذمة الوعائية العصبية الوراثية. أُخذت عينات دموية لتحليل المتممة خلال الهدأة وأظهرت أن مستوى مكون المتممة الثالث C3 كان سوياً (0.85جرام/لتر) ولكن مكون المتممة الرابع C4 كان منخفضاً إلى حد ما (0.12 جرام/لتر) (المدى السوي 0.2-0.4) وكان مستوى مثبط C1 (C1 inhibitor) (0.06جرام/لتر) (المدى السوي 0.18-0.26). هذه النتائج كانت متماشية مع تشخيص الوذمة الوعائية الوراثية. عندما أُعيد إجراء الاختبارات خلال الهجمة التالية للوذمة الوعائية العصبية،لم يتغير تركيز مكون المتممة الثالث C3 ولكن تركيز مكون المتممة الرابع C4 كان منخفضاً بشدة بعيار (0.04 جرام/لتر). بُدء بعلاج جمال بالدانازول (Danazol) وبالرغم من أن مستوى مثبطC1 ارتفع فقط إلى (0.14جرام/لتر) لكنه لم يتعرض للهجمات بعد ذلك. والأمر الغامض هو لماذا لا يملك أياً من الوالدين تاريخاً مرضياً للوذمة الوعائية العصبية الوراثية طالما أن الحالة تتم وراثتها بنمط كروموسومي جسدي سائد؟

1-6-11 عوز مثبط عامل المتممة الأول C1 (C1 inhibitor):

تنجم الوذمة الوعائية العصبية الوراثية (Hereditary angioedema) عن عوز مثبط المكون الأول للمتممة (انظر الفصل الأول) وهو الأكثر شيوعاً من بين حالات العوز المعروفة لأحد مكونات جملة المتممة. يعاني المريض من هجمات راجعة

للوذمة في الجلد، والحنجرة والأمعاء. وبعكس الشرى (Urticaria)، فإن الوذمة الموضعية في الوجه، الأطراف والجذع ليست مؤلمة ولا حاكة، وعلى كل حال تحدث الوذمة أحياناً في السبيل المعوي مسببة ألماً بطنياً وخيماً وقيئاً إذا أصيب الصائم، أو إسهالاً مائياً إذا أصيب القولون. قد تكون وذمة الحنجرة قاتلة بسبب انسداد المسالك الهوائية. تتطور الهجمات خلال ساعات قليلة وتخمد تلقائياً خلال 1-2 يوم، وعلى الرغم من أنها ليست مسبوقة بشيء فإنها قد تحدث بعد الرضح، الحيض، الشدة أو العدوى الداخلة (Intercurrent) إن هجمات الوذمة الوعائية العصبية قليلة في الطفولة الباكرة ولكن تحدث السورات خلال اليفع وتستمر خلال فترة البالغين.

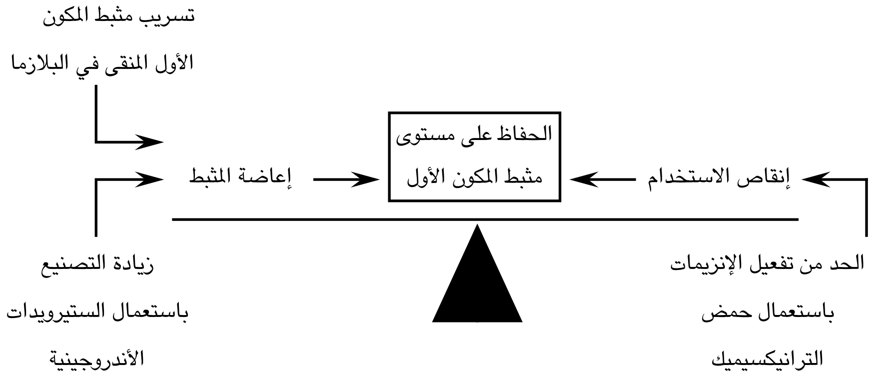
يسبب مثبط C1 المفعل تثبيط البروتينات المفعَّلة في جمل عديدة بما في ذلك البلازمين (Plasmin) والكاليكرين (Kallikrein) وكذلك مكون المتممة الأول C1 المفعل. يتطلب الحفاظ على الوظيفة التثبيطية السوية وجود مستوى حرج من مثبط C1 في المصل (حوالي 30٪ من السوي). وبما أن مثبط مكون المتممة الأول يستهلك بسبب تآثراته مع هذه الجمل الإنزيمية الأخرى فإن نتاج جين سوي واحد لا يستطيع الحفاظ على مستويات مصلية أكثر من 50٪ من السوي مقابل الاستخدام السوي أو الزائد في الزيجوت متغايرة الألائل. وهكذا تهبط مستويات مثبط المكون الأول في المصل تحت العتبة الحرجة مما يمكن المكون الأول المفعل من التأثير على المكون الرابع والثاني مولداً ببتيدات مشابهة للكينين من المكون الثاني (انظر الفصل الأول) والتي تسبب الوذمة الوعائية. يعتمد التشخيص على كشف مستويات منخفضة من مثبط المكون الأول وظيفياً أو مستضدياً. يشطر المكون الأول الغير مثبط في الداء الفعال المكون الرابع والمكون الثاني مسبباً ازدياد التقلب ومستويات منخفضة من هذه العوامل. ولذلك فإن انخفاض المكون الرابع في المصل وسواء المكون الثالث يعد اختباراً مفيداً لتقصي هذه الحالة.

هناك شكلان من الداء: الشكل الأكثر شيوعاً 85٪ حيث يشاهد مستوى منخفض من المكون الأول المفعَّل، ولكن في الشكل الأندر 15٪، يتم تصنيع بروتين مختل وظيفياً حيث تكون مستويات المصل سوية لمثبط غير فعال. يشير انخفاض المكون الرابع في المصابين بالوذمة الوعائية مع تركيز سوي من الناحية الكيميائية المناعية لمثبط المكون الأول إلى الحاجة لإجراء مقايسة وظيفية إذا كان مستوى المكون الرابع سوياً أثناء هجمة الوذمة الوعائية فهذا ينفي تشخيص الوذمة الوعائية العصبية الوراثية.

يجب أن يحمل جميع المرضى بطاقة طبية تبين التشخيص واسم الطبيب الذي يمكن الاتصال به. لا تستجيب الأعراض عادة لمضادات الهيستامين أو الستيرويدات، يمكن علاج الهجمات الحادة بتسريب مثبط المكون الأول C1 النقي أو البلازما الطازجة لزيادة مستويات المثبط في المصل (الشكل 11-6).

كانت المعالجة بالأندروجين المعدل دانازول (Danazol) فعالة في تنبيه صنع مثبط المكون الأول الوظيفي. قد تحد التأثيرات الجانبية المزعجة الاستعمال الطويل الأمد لهذا العلاج وتتضمن: العُدّ (Acne)، اليرقان الركودي، ترجل النساء وكبت إنتاج التستوستيرون (Testosterone) الداخلي المنشأ في الرجال. يعد مثبط البروتياز (Protease)، حمض الترانيكسيميك (Tranexemic acid) عاملاً وقائياً فعالاً. ومن المحتمل أنه يعمل بواسطة الحد من تفعيل الإنزيمات الأخرى المختلفة التي يتفاعل معها مثبط المكون الأول وهكذا يقلل من استهلاكه.

يمكن أن يحدث عوز مثبط المكون الأول المفعل C1 أيضاً ثانوياً لاضطرابات مستبطنة والارتباط الأكثر شيوعاً مع المرض التكاثري اللمفي (Lymphoproliferative) بالرغم من وصف حالات متشاركة مع فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي والعدوى المزمنة. ذُكر وجود ضد ذاتي لمثبط المكون الأول C1 يقوم بإحصار وظيفته و في بعض الحالات قد تُفعّل البارابروتينات الجائلة المكون الأول مع استهلاك المثبط ومسببة مستويات منخفضة جداُ من المكونات الأول، الثاني والرابع. وكما في الشكل الوراثي، فإن الدانازول قد أثبت نجاحاً في بعض الحالات. تفيد الستيرويدات في المرضى الذين لديهم أضداد ذاتية لمثبط المكون الأول. قد يوقف علاج المرض المستبطن إذا أمكن الهجمات أيضاً.



(الشكل 11-6): الأسس المستبطنة لمعالجة عوز مثبط العامل الأول C1

(الحالة 11-6) التهاب الأوعية الشروي (Urticrial vasculitis):

ظهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 41 عاماً بكتل حاكة على ساقيها خلال الأسابيع الخمسة السابقة، كانت الكتل تدوم 4-5 أيام، كان لدى المريضة تاريخ إصابة بالربو منذ الطفولة وقد عولجت بمجوعة كبيرة من الأدوية. وبقدر معرفتها فهي لم تتفاعل لأي من هذه الأدوية. بالفحص كانت هناك آفات فرفرية مجسوسة على ساقيها مع مساحات من الشرى، كان الفحص العام فيما عدا ذلك سوياً وكانت الآفات الشروية تلك الخاصة بالتهاب الأوعية الشروي. أظهرت الاستقصاءات انخفاض الهيموجلوبين 107 جرام/لتر مع نقص الانصباغ بفحص الفلم الدموي، كان تعداد الكريات البيضاء $12.2 \times (10)^9$ مع ارتفاع تعداد اليوزينيات $1.56 \times (10)^9$ لتر. كانت سرعة التثفل 45مم/ساعة، كانت الجلوبولينات المناعية في المصل سوية لكن مستويات المتممة كانت منخفضة. كان مستوى مكون المتممة الثالث C3 0.55 جرام/لتر (المدى السوي 0.5-1.4)، وكان مستوى مكون المتممة الرابع 0.15 جرام/لتر (المدى السوي 0.2-0.4) لم تكشف الأضداد مضادة النوى أو مضادة الدنا مزدوج الطاق، الأضداد ضد العدلات الهيولية، الجلوبولينات البردية أو العامل الروماتويدي. أظهرت خزعة الآفة الحادة مظاهر هيستولوجية لالتهاب الأوعية مع ترسبات مكون المتممة الثالث C3 في الأوعية الدموية الأدمية العميقة لدى الفحص بالتألق المناعي المباشر. عولجت المريضة تجريبياً بالبريدنيزولون وتحسن التهاب الأوعية لديها بشكل معتبر ولكن لم يتم كشف السبب المستبطن أبداً.

2-6-11 التهاب الأوعية:

تشخيص يعتمد على البينات الهيستولوجية لالتهاب الأوعية الدموية، إن تنوع الآفات الإكلينيكية المشاهد في التهاب الأوعية واسع (الإطار 11-3).

(الإطار 11-3): العوامل المؤثرة على الآفات الإكلينيكية لالتهاب الأوعية
* وخامة ونمط تضرر جدار الوعاء
* حجم الوعاء المصاب
* العضو أو الأعضاء التي تُغذى بهذه الأوعية المتضررة

يمكن للعديد من العوامل أن تحرض التهاب الأوعية (الجدول 11-2). بالرغم من أن بينة الاتهام غالباً ما تكون ظرفية. إن إزالة الدواء أو علاج العدوى قد تزيل التهاب الأوعية ولكن ذلك ليس برهاناً على السببية. في أغلب الحالات لا يمكن إيجاد مسبب. يجب البحث عن الاكتناف المجموعي في المرضى الذين يتجلّون بالتهاب أوعية جلدية. وعلى كل حال، فإن الداء يكون محصوراً في الجلد في العديد من الحالات.

قد تكون آليات الإمراض المناعية مسؤولة عن التهاب الأوعية، تنجم بعض أشكال التهاب الأوعية عن ترسبات المركبات الجائلة للضد ـ المستضد في جدران الأوعية الدموية. إن الطفح الجلدي الناجم عن الالتهاب الوعائي مظهر شائع في مرض المصل التجريبي (الحقنة الواحدة) الحاد، إن مرض المصل الحاد عملية ذاتية التحدد: ويحدث البرء عفوياً بمجرد أن يزال المستضد المحقون.وعلى كل حال عندما يتوفر مصدر داخلي المنشأ لمستضد ما (أي: مستضد ذاتي) أو أن المستضد آخذ بالتضاعف (مثل: ميكروب)، يتم إنتاج المستضد الجائل على أساس متقطع أو مستمر والنتيجة قد تكون إصابة مزمنة محرضة بالمركب المناعي (انظر الفصل التاسع). وأفضل مثال على ذلك هو المستضدات النووية في الذئبة الحمامية المجموعية، ومستضدات التهاب الكبد البائي (Hepatitis B) في بعض حالات التهاب الشرايين العقدي أو مستضدات التهاب الكبد C في حالة وجود

الجلوبولينات البـردية (Cryoglobulins) فـي الدم المخـتلط. في أغلب الحـالات الأخرى لالتهاب الأوعية فإن إيجابية التألق المناعي المباشر على الآفات الحديثة هو البينة الوحيدة على الإمراض المتواسط بالمركب المناعي (الإطار 11-4).

ترتبط بعض أشكال التهاب الأوعية المجموعية بقوة مع الأضداد ضد العدلات الهيولية (ANCA) الجائلة. لا تبدي هذه الاضطرابات دلائل على ترسبات المركب المناعي أو استهلاك المتممة. إن حساسية الأضداد ضد العدلات الهيولية في تشخيص الورام الحبيبي لڤيجينر التقليدي مرتفعة 75-100٪ ولكنها تكون منخفضة في المرضى ذوي الداء المحدود 60-70٪ وفقط 35٪ في المرضى خلال الهدأة. إن إمراض الورام الحبيبي لڤيجينر مجهول بشكل كبير بالرغم من أن النمط الإكلينيكي يوحي بأن مستضداً مستنشقاً قد يكون هو المسؤول. وفي حالات أخرى مثل الحمامى العقدة (Erythema nodosum) فإن الهجوم المباشر للمفاويات التائية على المستضدات الوعائية قد تسبب تضرر الوعاء (فرط التحسس من النمط الرابع) لأن اللمفاويات التائية المفعلة والبلاعم هي الخلايا المسيطرة المرتشحة حول الأوعية.

لا يوجد تصنيف مقنع تماماً لالتهاب الأوعية، ولسنوات عديدة فإن أخصائيي الهيستوباثولوجيا قد أسسوا مناهجهم على حجم ومقر الأوعية المكتنفة أو على وجود أو غياب الأورام الحبيبية (الجدول 11-3). ومن ناحية أخرى فإن الإكلينيكيين قد ميزوا متلازمات إكلينيكية مثل متلازمة هينوخ ـ شونلاين أو التهاب الشرايين العقدي. نوقشت الحالات الأكثر أهمية في فصول أخرى حسب المقر الذي تسبب فيه تأثيراً إكلينيكياً رئيسياً وكمثال: متلازمة هينوخ ـ شونلاين في الأمراض الكلوية (انظر الفصل التاسع)، التهاب الشرايين العقدي والذئبة الحمامية المجموعية في الأمراض الروماتزمية (انظر الفصل العاشر) والورام الحبيبي لڤيجينر في الأمراض الصدرية (انظر الفصل الثالث عشر).

(الجدول 11-2): بعض أسباب التهاب الأوعية

1- الأدوية:	السلفا....الخ
2- العداوى: * جرثومية:	المكورات العقدية، المتفطرة السلية، المكورات البنية، التهاب الشغاف الجرثومي.
* ڤيروسية:	التهاب الكبد البائي، كثرة الوحيدات العدوائي.
3- حقن بروتين غريب:	«داء المصل».
4- مرض مناعي ذاتي:	الذئبة الحمامية المجموعية، التهاب المفصل الروماتويدي، التهاب الكبد المزمن الفعال، التهاب القولون التقرحي، الورام الحبيبي لڤيجينر، متلازمة كاواساكي.
5- وجود الجلوبولينات البردية في الدم:	الأمراض اللمفية التكاثرية، التهاب الكبد C.

(الإطار 11-4): إثبات اكتناف مستضد نوعي في إمراض التهاب الأوعية

* المستضد المسبب هو جزء من المركب المناعي الجائل.

* إن المستضد وكذلك الضد مثبتين في الأوعية الدموية ضمن الآفات الوعائية.

* يحرض حقن مركبات مستضد – ضد مسبقة التشكل ضرراً نسيجياً.

(الحالة 11-7) وجود الجلوبولينات البردية المختلطة في الدم (Mixed cryoglobulinemia):

ظهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 45 عاماً بوذمة في الكاحل بسبب المتلازمة الكلائية. في السنوات الخمس السابقة تعرضت لنوبات عديدة من طفح فرفري، حمامي، حطاطي على الساقين مترافقة مع اعتلال مفصلي ثنائي الجانب للركبتين والكاحلين، أظهرت خزعة من الطفح مظاهر التهاب الأوعية والذي استجاب للستيرويدات المجموعية. لدى المريضة الآن بيلة بروتينية انتقائية بمقدار 10 جرام/يوم وتصفية الكرياتينين بمقدار 74مل/دقيقة. كانت ناقلة الأمين الألانينية (ALT) في المصل مرتفعة بمقدار 140 وحدة دولية/مل (المدى السوي أقل من 50). كشف العامل الروماتويدي بعيار 1280/1 لكن الأضداد مضادة النوى كانت سلبية. لم يكشف المستضد السطحي لالتهاب الكبد البائي ولكن كشفت أضداد لالتهاب الكبد C، كانت قياسات الجلوبولينات المناعية في المصل المقاسة في درجة حرارة الغرفة كما يلي:

الجلوبولين المناعي G : 2.1 جرام/لتر (المدى السوي 7.2-19)

الجلوبولين المناعي A :0.85 جرام/لتر (المدى السوي 0.8-5)

الجلوبولين المناعي M :2.8 جرام/لتر (المدى السوي 0.5-2)

كانت مستويات المتممة شاذة:

المكون الثالث C3 :0.8 جرام/لتر (المدى السوي 0.8-1.4)

المكون الرابع C4 :0.02 جرام/لتر (المدى السوي 0.2-0.4)

أثار مستوى المكون الرابع المنخفض جداً الشك بتشخيص وجود الجلوبولينات البردية في الدم، وأظهرت عينة دافئة من المصل الجلوبولينات البردية المختلطة المكونة من جلوبولين مناعي M أحادي النسيلة وجلوبولين مناعي G متعدد النسائل، أظهرت خزعة الجلد ترسبات مبعثرة من الجلوبولين المناعي M، G ومكون المتممة الثالث C3 في الأوعية الدموية الأدمية.

أظهرت الدراسة الهيستولوجية لخزعة كلوية: التهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي. ولدى الفحص بالتألق المناعي المباشر شوهدت ترسبات حبيبية من الجلوبولين المناعي M و G على طول الغشاء القاعدي الظهاري. كان التشخيص النهائي وجود الجلوبولينات البردية في الدم المختلط التالي لعدوى التهاب الكبد المزمن C مع التهاب الأوعية الجلدية، الاعتلال المفصلي والتهاب كبيبات الكلى التكاثري الغشائي. لم يتم كشف عوامل اختطار للعدوى بالتهاب الكبد C.

(الجدول 11-3): تصنيف التهاب الأوعية

حجم الوعاء	الورم الحبيبي	
	موجود	غائب
كبير	التهاب الشرايين ذو الخلايا العملاقة	ـ
	التهاب الشرايين لـ تاكاياسو	ـ
متوسط	متلازمة شيرج ـ ستراوس	التهاب الشرايين العقدي
صغير	الورام الحبيبي لڤيجينر	التهاب الشرايين الدقيقة
		متلازمة هينوخ ـ شونلاين
		التهاب الأوعية بفرط التحسس (الجلدي)

11-6-3 وجود الجلوبولينات البردية في الدم:

الجلوبولينات البـردية (Cryoglobulins) هي عـبارة عن جلوبولـينات مناعـية تشكل ترسـبات، مادة هلامـية أو حـتى بلورات لدى التـعرض للبـرد. يحـدث وجـود الجلوبولينات البـردية في الدم البـاثولوجي كـاضطراب أولي أو ثانوي لمرض آخـر. تنجم المظاهر الإكلينيكية عن التهاب الأوعية التالي لتخريب الأوعية الدموية الصغيرة ولكن وخامة الأعراض تعتمد على تركيزات البروتينات ذات الصلة، ودرجة الحرارة التي يحـدث فـيـهـا الـترسب بالبـرودة. بما أن بعض الجلوبولينات البـردية يمكن أن تترسب في درجة حـرارة أكثر من 22°م يجب جمع الدم في محـاقن مسبقة التدفئة (37°م) وتؤخـذ مـبـاشـرة إلى المخـتـبـر. إن إجـراءات النقل الروتينيـة بين الأقـسـام المختلفة في أغلب المستشفيات غير مرضية كلية.

تمكن المقايسة الكيميائية المناعية للرسابات البردية من تصنيفها إلى ثلاثة أنماط:

النمط 1 من الجلوبولينات البـردية 25٪ وهي بروتينات أحـادية النسـيلة من نوع الجلوبولـين المناعي M عـادة، والتي لا يوجـد لهـا فـعـاليـة ضـدية مميـزة. لهـذه البروتينات ميل متـأصل للترسب بالبرودة عندمـا يزداد تركيز البارابروتينات. في أغلب الحـالات، هناك مـرض خبـيث مسـتبطن وبالعادة مـرض وجود الجلوبولينات

الكبــروي في الدم لڤــالدنســتــروم (Waldenstrom’s macroglobulinemia)، اللمـفـومـة أو الورم النقـوي (Myeloma) تنجم الأعـراض عن فـرط اللزوجـة وتوحل (Sludging) الرسابة البردية في الأطراف الباردة.

النمط 2 من الجلوبولينات البـردية 25٪ وهـي ذات نمط مـخـتلط حـيث يملك البروتين أحـادي النسيلة (عـادة من نوع الجلوبولين المناعي M) نوعية ضدية موجـهة ضـد قـسم الشـدفـة المتـبلورة Fc من الجلوبولـين المناعي G. وهو فـعـاليـة العـامل الروماتويدي. يحدث الترسب بالبرودة عندما تتشكل مركبات من أضداد الجلوبولين المناعي M وضـد الجلوبولين المناعي G. يتـرافق هذا النمط بقـوة مع عـدوى التهـاب الكبد C المزمن. ولكنها قد تشاهد أحياناً في خباثات الخلية البائية (B cells) أو الذئبة الحمامية المجموعية. وكما في الحالة 7، فإن المرضى يتجلّون بشكل نمطي بمظاهر مرض المركب المناعي مثل التهاب الأوعية المنتشر، التهاب المفصل والتهاب كبيبات الكلى.

النمط 3 من الجلوبولينات البردية 50٪ هو نمط متعدد النسائل مختلط حيث تتفاعل عوامل من الجلوبولين المناعي M متعدد أو أحادي النسيلة مشابهة للعامل الروماتويدي مع الجلوبولين المناعي G. تترافق حوالي ثلث الحالات بالتهاب الكبد C وتترافق البقية مع التهاب المفصل الروماتويدي، الذئبة الحمامية المجموعية، التهاب الشرايين العقدي أو العداوى المزمنة (مثل: التهاب الكبد البائي). تشاهد كميات قليلة من الجلوبولينات البردية من النمط الثالث في العديد من الحالات الالتهابية وليست ذات أهمية خاصة عادة.

توجـه المعـالجة بشكل عام نحـو التـدبيـر العلاجـي لأي اضطراب مسـتـبطن معروف، تفيد الإجراءات العامة مثل تجنب البيئة الباردة وارتداء الألبسة الدافئة. لكن قد تكون هناك حاجة لفصادة البلازما والكبت المناعي.

(الحالة 11-8) الذئبة الحمامية القرصية (Discoid lupus erythematosus):

ظهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 44 عاماً بتاريخ مرضي يعود إلى خمسة وعشرين عاماً من طفح وجهي تندبي كان قد توهج في الأشهر الستة الأخيرة. الصحة العامة للمريض كانت ممتازة وبشكل خاص لم يكن لديه تاريخ للإصابة بظاهرة رينو، التهاب المفصل أو مشاكل عينية. لدى الفحص كان هناك طفح جلدي شامل يشمل الأنف، الخدين، الرقبة وفروة الرأس. لم يكن هناك طفح أو التهاب أوعية في الجذع ولم تكن هناك آفات فرفرية أو علامات فيزيائية شاذة أخرى. كانت المظاهر الجلدية خاصة بالذئبة الحمامية القرصية المزمنة. لم يكن هناك بينات إكلينيكية على الإصابة المجموعية.

أظهرت الاستقصاءات المختبرية سواء الهيموجلوبين، تعداد الكريات البيضاء، اليوريا الدموية، تصفية الكرياتينين وفحص البول. لم تكشف الأضداد مضادة النوى ومضادة الدنا (DNA) مزدوج الطاق، كما كانت مستويات مكونات المتممة الثالث والرابع C3 و C4 سوية .أظهرت خزعة الجلد المصاب على الرقبة ترسبات حبيبية لمكون المتممة الثالث C3 والجلوبولين المناعي G على طول منطقة الغشاء القاعدي متماشية مع تشخيص الذئبة الحمامية القرصية المزمنة. عولج المريض بالستيرويدات الموضعية وحاجبات الأشعة الشمسية. وخلال فترة أشهر عدة تلاشت الذئبة الحمامية القرصية تدريجياً من على وجهه وفروة الرأس لديه.

11-6-4 الذئبة الحمامية:

تتراوح المظاهر الإكلينيكية للذئبة الحمامية من مرض وخيم يشمل أعضاءً عدةً بما في ذلك الكلية، المفاصل، الدماغ والجلد (الذئبة الحمامية المجموعية SLE) (انظر الفصل العاشر)، إلى شكل جلدي صرف مزمن حميد يدعى (الذئبة الحمامية القرصية DLE) وبين هذين الطرفين للطيف المرضي قد تحدث كل المتغايرات. بينما يبدو تمييز الذئبة الحمامية المجموعية من الذئبة الحمامية القرصية صنعياً لكن هناك فروق هامة إكلينيكية، مناعية وفروق من حيث المآل بين هذين الشكلين (الجدول 11-4).

عادة ما تكون الآفات الجلدية في الذئبة الحمامية القرصية مميزة ولكن في الحالات الصعبة تفيد الاستقصاءات المناعية غالباً. عادة ما يكون الفحص المناعي الهيستولوجي المباشر لخزعات مأخوذة من الجلد السوي المتعرض للشمس (اختبار شريط الذئبة) (الشكل 11-4) سلبياً. (الجدول 11-4). إن نسبة تحول الذئبة

الحمامية القرصية إلى المرض المجموعي حوالي 10٪ أو أقل.

هناك شكل ثالث من الذئبة الجلدية المميزة إكلينيكياً وهي الذئبة الحمامية الجلدية دون الحادة (Subacute cutaneous LE). وبالرغم من أن الذئبة الجلدية دون الحادة والذئبة الحمامية القرصية تملك مظاهر مشتركة فهناك فروق واضحة (الجدول 11-4). الذئبة الحمامية الجلدية دون الحادة غير مندبة، أقل ثباتاً، أكثر انتشاراً وأكثر تواتراً لحدوث الثعلبة (Alopecia) من الذئبة الحمامية القرصية. يكون لدى هؤلاء المرضى عادةً مرضاً مجموعياً أبسط يتميز بالآلام المفصلية والحمى بينما يكون مرض الجهاز العصبي المركزي والكلوي الوخيمين غير شائعين. يملك المصابون بهذا الشكل من الذئبة الحمامية الجلدية أضداداً للمستضد الهيولي Ro أو (SS-A) (انظر الفصل التاسع عشر).

(الجدول 11-4): المظاهر المميزة للأشكال المختلفة من الذئبة الحمامية الجلدية

	الذئبة الحمامية القرصية	**الذئبة الحمامية الجلدية دون الحادة**	**الذئبة الحمامية المجموعية**
* العمر المعتاد للحدوث	30-40 سنة	< 40 سنة	< 40سنة
* المظاهر الجلدية	لويحات متوذمة مع التقلس (scaling) وسدادات جريبية التندب الوجه، الأذنين والفروة	منتشرة، متناظرة، لويحات حمامية غير متقلسة أعلى الصدر، الظهر والأكتاف	أي شيء تقريباً
* المظاهر المجموعية	لا يوجد	آلام مفصلية، حمى، دعث	يصاب أي عضو تقريباً
* وجود الأضداد مضادة	25٪	80٪	95٪
*وجود أضداد الدنا مزدوج الطاق	0٪	30٪	70-85٪
* وجود الأضداد ضد Ro	< 5٪	70٪	30٪
* نمط مستضد الكريات البيض البشرية السائد	B7	B8,DR3	B8,DR3
* إيجابية التألق المناعي المباشر			
ـ جلد الآفات	90٪	40٪	90٪
ـ الجلد السوي المتعرض للشمس	0٪	20٪	75٪

(الحالة 11-9) التصلب المجموعي (Systemic sclerosis):

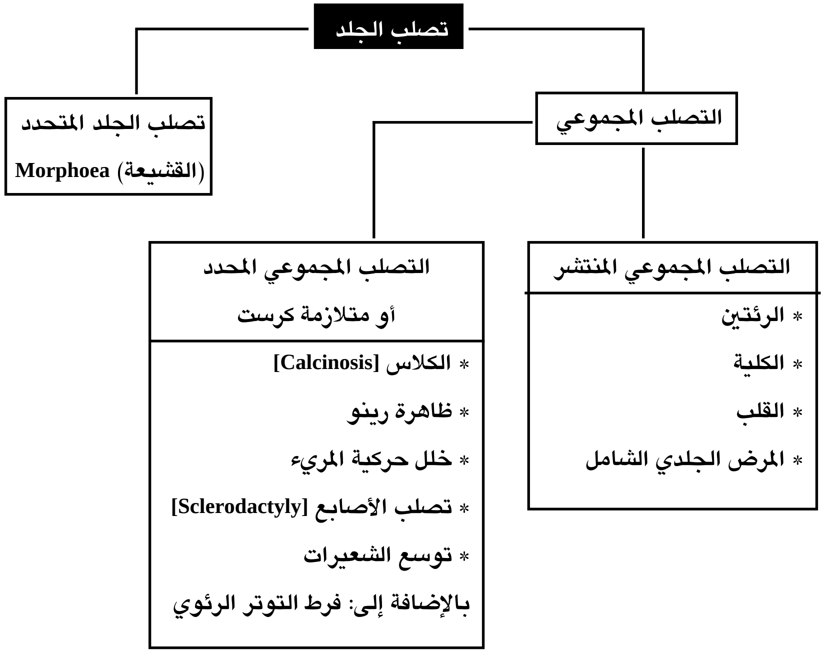
أول ما تطورت ظاهرة رينو لدى هذه المريضة في بداية العشرينيات من عمرها، ففي الجو البارد تصبح يديها وأصابع قدميها بيضاء ومؤلمة ثم تتحول للون الأزرق وعندما يعود الدوران الدموي يترافق باحمرار شديد وألم. وبعد عدة سنوات من ظهور ظاهرة رينو لاحظت المريضة شيئاً من القساوة والثخانة في الجلد التي بدأت في اليدين ولكنها أصابت وجهها وفمها في النهاية، وفي إحدى المرات ظهر نجيج بشكل قطع دقيقة طباشيرية من قرحة في السبابة اليمنى ولدى بلوغها الرابعة والخمسين تطور لديها عُسر بلع ولم تعد تستطيع ابتلاع الطعام ما لم تتناول السوائل معه، وفي عمر السادسة والخمسين شكل الإسهال مشكلة لديها. أظهرت الدراسة بالباريوم رتوجاً كاذبة نمطية للتصلب المجموعي، فتقاً حجابياً، مريء ومعدة وانيين مع تطاول وتعرج الصائم الداني.

لدى إعادة تقييم الحالة في عمر التاسعة والخمسين كان القلب والصدر والبطن لديها بحالة سوية، وظهر لديها تصلب واضح للأصابع، وتغيرات جلدية نمطية لتصلب الجلد، كان هناك عقيدات متكلسة في النسيج الرخو على الأصابع، الساعدين وفوق الرضفة، وكان توسع الشعيرات (Telangiectasia) ظاهراً على اليدين، الوجه والشفاه. خلال السنتين التاليتين أصبحت مصابة بضيق النفس بشكل متزايد مع وذمة ملحوظة في الكاحل وازداد الإسهال سوءاً. أظهرت اختبارات وظائف الرئة خللاً تقييدياً (Restrictive) مع نقص بسيط في العامل الناقل. لم يظهر المسح بالتصوير المقطعي المحوسب للصدر دلائل على التليف الرئوي لكن مخطط كهربية القلب ومخطط صدى القلب أوحيا بوجود إجهاد (Strain) البطين الأيمن، وأثبتت القثطرة القلبية الشك الإكلينيكي بوجود فرط التوتر الرئوي المترافق مع التصلب المجموعي المحدود، ولم تكن هناك بينات كيماوية حيوية على وجود مرض كلوي أو كبدي.

شاركت المريضة في تجارب متعددة ذات شواهد للمعالجات الحديثة للتصلب المجموعي ولم تنفع أياً منها واستقر فرط التوتر الرئوي لديها باستعمال البروستاسيكلين (Prostacyclin) وريدياً.

5-6-11 التصلب المجموعي

التصلب المجموعي مرض تليفي مزمن مجهول السببيات. يمكن أن يصيب الجلد، الأوعية الدموية، الجملة العضلية الهيكلية والعديد من الأعضاء الداخلية. يستعمل التعبير تصلب الجلد غالباً كمرادف للتصلب المجموعي لأن القدوم الصارخ هو الجلد الجاسي (Indurated) المتسمك. قد تكون التغيرات التصلبية الجلدية موضعة أو متعممة، ويمكن لتصلب الجلد المتعمم أن يصنف أبعد من ذلك (الشكل 11-7) إلى التصلب المجموعي المحدود حيث تكون الإصابة الجلدية والداخلية محدودة نسبياً (بالرغم من أن ظاهرة رينو تكون شديدة غالباً)، والتصلب المجموعي المنتشر حيث تكون الإصابة الجلدية والحشوية شاملة عادة ومهددة للحياة أحياناً. كان التصلب المجموعي المحدود يدعى سابقاً بمتلازمة كرست (CREST) (يتم توضيح هذه الترخيمة Acronym) في (الشكل 11-7).



(الشكل 11-7): تصنيف تصلب الجلد

يتظاهر تصلب الجلد عادة بين عمر 54-65 سنة، تواتر إصابة النساء أكثر بأربع مرات من إصابة الرجال، وهو مرض نادر ونسبة الحدوث 1 من 10,000. يعتمد المآل على وخامة المرض لكن معدل البقيا الشامل لمدة عشر سنوات في المرض المنتشر هو حوالي 40٪ من الناحية التاريخية كانت الأسباب الرئيسية للوفاة قصور الكلية وفرط ضغط الدم الخبيث، ولكن نسبة حدوث هذه المضاعفات تناقصت مع تحسن معالجة فرط الضغط و خاصة مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. وأصبح التليف الرئوي حالياً المضاعفة الأكثر رهبة في حالات المرض المنتشر. أما التصلب المجموعي المحدود فهو اضطراب حميد أكثر من السابق ونسبة البقيا لمدة عشر سنوات حوالي 60-70 ٪ بالرغم من أن ظاهرة رينو الوخيمة سبب رئيسي للمراضة في هذه المجموعة. هناك اختطار حدوث فرط ضغط الدم الرئوي أيضاً الذي يتطور خلال عدة سنوات من سير المرض ويترافق بمعدل وفيات ملحوظ.

إن تشخيص التصلب المجموعي إكلينيكي بشكل كبير ويدعم بخزعة الجلد والأعضاء الأخرى وتقييم دوران الأوعية الدقيقة في اليدين بواسطة الفحص المجهري للطية الظفرية (Nailfold) والتخطيط الحراري (Thermography) تشاهد عدة أنماط من إنتاج الأضداد الذاتية في التصلب المجموعي وبعضها واصمات مفيدة تشخيصياً أو للمآل (الجدول 11-5).

(الجدول11-5): الأضداد الذاتية في التصلب المجموعي

* أي أضداد ذاتية مضادة للنوى	التواتر
ـ أضداد مضادة القسيم المركزي (Anticentromere)	80
* المرض المحدود	90
* المرض المنتشر	5
* العامل الروماتويدي	33-25
ـ الأضداد مضادة النوية (Antinucleolar)	40
ـ الأضداد مضادة Scl-70	25
ـ الأضداد مضادة البروتين النووي الريبوزي (RNP)	10
ـ الأضداد مضادة Ro	5>
ـ الأضداد مضادة الدنا مزدوج الطاق	0

تشـــاهد الأضـــداد المضـــادة لـ Scl-70 (إنزيم، توبوأيزومـــيـــراز 1 (Topoisomerase1) وهو مـهـم في عـمليـة التـحكم في التـفـاف فـوق الحلزات (Superhelices) للدنا (DNA) على الأغلب بشكل استثنائي في المصابين بالتصلب المجـمـوعي حـيث (خـاصـة مـرتبطة مع مـسـتـضـد الكريات البـيض البـشـرية HLA-DR52a) تترافق مع تطور التليف الرئوي التـالي. ترتبط الأضـداد مضـادة القـسيم المركـزي بشكل قـوي مع التـصلب المجـموعي المحدود (الذي يدعى أحـيانـاً بمتـلازمـة كـرست أيضـاً). إن ارتبـاط أنمـاط إنتـاج الأضـداد الذاتيـة الأخـرى أقل وضوحاً مع أنماط المرض المختلفة بالرغم من أن بعض الأنماط الفرعية من الأضداد الذاتية التابعة للنوية مثل تلك الموجهة ضد بوليميراز الرنا (RNA polymerase) نمط 1-3 قد ترتبط مع المرض الوخيم.لا يسـتطيع التـألق المناعي التقليـدي أن يفـرق بين هذه الأنماط الفرعية من الأضداد المضادة للنويات. إن وجود أي من هذه الأنماط لإنتاج الأضداد الذاتية هو متنبئ لتطور تصلب الجلد في المرضى الذين يعانون من ظاهرة رينو.

تتـمـيـز باثولوجـيـا الجلد والأعـضـاء المصـابة بالتـرسب الملحـوظ للمطرس (Matrix) خـارج الخلوي والمتـركـز غـالبـاً حـول الأوعـيـة الدمـوية بالاشـتـراك مع شذوذات الأوعية نفسـها. غالباً مـا تنسد الأوعية بالتكاثر البطاني، أما التغيرات الالتهابية فهي غير وخيمة عادة ولا يرتفع البروتين التفاعلي C.

التصلب المجموعي

المناعة الذاتية	**خلل وظيفة البطانة**	**اضطراب استقلاب النسيج الضام**
*ارتباط قوي مع أضداد ذاتية نوعية. * ارتبـاط قـوي أو تراكب مع أمـراض مناعية ذاتية أخرى. * توجد خلايا تائيـة CD4+ في الآفـات الباكرة. * تماثل بين التصلب المجموعي ومرض داء الطعم حـيـال الثـوي (Graft-versus-host)	* قـد تكون التـغـيـرات البنيـوية في الخـلايا البطانية هي التغير الأبكر في الجلد المصاب. * ارتباط قوي مع ظاهرة رينو * تغيرات وعائية مرئية في الشعيرات قد تسبق المرض (مثل: في طية الظفر في الأصابع). * تعكس واصـمـات الضـرر البطاني الجـائلة فعالية المرض.	* ازدياد ترسبـات المطرس خـارج الخلوي هو سمة أساسية للمرض * المطرس المزداد شاذ نوعياً ولا يشبه النسيج الضام الصحيح. * تظهر الأرومات الليفية المأخوذة من المرضى إنتـاجـاً مـضـطرباً شـبـه مسـتـقل لبروتينات المطرس.

(الشكل 11-8): العوامل الرئيسية الثلاثة في إمراض التصلب المجموعي

إن فـهم إمـراض التـصلب المجـموعي لازال قـاصـراً، ولكن مـيزت شـذوذات وعائية، مناعية وتليفية (انظر الشكل 11-8). يغلب أن يوضع الافتراض بأن تصلب الجلد هو مرض مناعي ولكن ينقص البرهان القاطع على ذلك. وبالتأكيد لا توجد بينة على أن أياً من الأضداد الذاتية المرتبط مع تصلب الجلد يلعب أي دور مباشر في إمراض التصلب المجموعي. إن منشأ هذه الأضداد وأسباب نوعيتها للمرض غامضة بالرغم من وجود بعض المشاهدات بأن الضرر المثار بالجذور الحرة (Free radicals) (كما قد يحدث في الإقفار الراجع الناجم عن ظاهرة رينو) يجعل العديد من هذه الجزيئات مستمنعة (Immunogenic) بشكل كبير.

قد تلعب الخلايا التائية دوراً مهماً في تصلب الجلد وتنشأ الدلائل الظرفية على ذلك من الملاحظة بأن مرضاً مشابهاً لتصلب الجلد قد يحدث في مرض داء الطعم حيال الثوي المزمن (Graft-versus-host) والذي يعتقد بأنه متواسط بشكل كبير بالخلايا التائية. في تصلب الجلد بالذات تشاهد خلايا +CD4 التائية المفعلة في الآفات الباكرة وفي التجارب في المختبر مما يوحي بأن هذه الخلايا التائية قد تسبب تفعيل الأرومات الليفية الأدمية لزيادة إنتاج الكولاجين وبروتينات المطرس الأخرى. إن الوسائط المكتنفة ليست مميزة وقد يكون عمل الخلايا التائية بشكل غير مباشر عبر الخلايا البطانية أو البلاعم عوضاً عن الإثارة المباشرة للأرومات الليفية. وبغض النظر عن المنبه تتطور في الأرومات الليفية في حالة تصلب الجلد شذوذات وظيفية ملحوظة مع ازدياد ثابت في إنتاج بروتينات النسيج الضام والذي يبدو أنه مستقل جزئياً على الأقل عن أي سيطرة خارجية. قد توضح شبه الاستقلالية هذه للأرومات الليفية في تصلب الجلد مظهرين محيرين للداء: الأول الاستجابة الضعيفة جداً للكبت المناعي والثاني البينة البسيطة على الالتهاب في الأنسجة المختلفة المصابة.

كذلك فإن سببيات التصلب المجموعي لم تفهم إلا بشكل قاصر، تم تمييز الارتباط الجيني الضعيف مع ألائل متنوعة لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا) HLA والارتباط الأقوى بين HLA-DR52a والتليف الرئوي في تصلب الجلد (اختطار المرض الرئوي أكثر سبع عشرة مرة فيمن يملكون هذا الأليل)، يميل تصلب الجلد للحدوث في تجمعات جغرافية موحياً بوجود عامل اختطار بيئي مجهول. ترافقت نسبة ضئيلة من الحالات مع التعرض لسموم بيئية وخاصة الفينيل كلوريد (Phenyl chloride).

تقتصر المعالجة إلى حد كبير على تدبير المضاعفات (مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لعلاج فرط ضغط الدم ـ موسعات الأوعية لعلاج ظاهرة رينو، إلخ.....). لا يلعب الكبت المناعي دوراً حالياً في التدبير العلاجي للتغيرات الجلدية بالرغم من أنه قد يكون ذو استعمال محدود في التليف الرئوي، استعملت الكثير من الأدوية المضادة للتليف والأدوية المعدلة للمناعة مع نتائج سلبية متشابهة تقريباً.

11-6-6 الصدفية (Psoriasis):

الصدفية مرض جلدي شائع يصيب حوالي 2٪ من الناس البيض، أقل شيوعاً في المناخ المشمس وفي ذوي الجلد المصطبغ، قد يحدث في أي عمر ولكن أول ما يظهر في الأعم الأغلب في عمر 15-30 سنة.

يتألف الشكل الإكلينيكي المعتاد للحالة من لويحات (Plaques) مزمنة، مرتفعة، حمراء، متحرشفة، مستديرة أو بيضوية ذات حواف محددة بوضوح تحدث بشكل رئيسي على الركبتين، المرفقين والفروة، قد تبقى اللويحات المزمنة ساكنة لسنوات ثم تزول تلقائياً أو تترقى لتشمل الجلد بكامله بما يدعى احمرار الجلد الصدفي (Erythrodermic psoriasis)، قد تبدأ الصدفية القَطْريّة (Guttate psoriasis) (بشكل القطرات) بآفات متعددة صغيرة بعد 1-2 أسبوع من عدوى الحلق بالمكورات العقدية مجموعة A ولكنها تزول عادة بشكل تلقائي بعد عدة أشهر، يصاب 5٪ من المرضى بالإضافة إلى اكتناف الجلد باعتلال مفصلي سلبي المصل (Seronegative) (انظر الفصل 8).

تنشأ التغيرات الجلدية في كل أشكال الصدفية بسبب ازدياد واضطراب معدل التكاثر والانسلاخ للخلايا الكيراتينية بشكل ملحوظ، يتقلب الجلد السوي كل 4-6 أسابيع ولكن ذلك ينقص إلى أقل من أسبوع واحد في اللويحة الصدفية الفعالة، تترافق هذه التغيرات في البشرة مع رشيحة (Infiltrate) التهابية ملحوظة في الأدمة تتكون من العدلات، البلاعم والخلايا التائية المفعّلة (+CD4 بشكل سائد). افترض نموذجين أساسيين لإمراض الصدفية، يقترح النموذج الأول أن الشذوذ الأولي يكون في الخلايا الكيراتينية وأن الرشيحة الالتهابية تنشأ بسبب الوسائط المنتجة من هذه الخلايا، أما النموذج الثاني فيعتقد أن تكاثر الخلايا

الكيراتينية تتم قيادته من قبل الرشيحة الخلوية في الأدمة وبشكل خاص من قبل استجابة مناعية معتمدة على الخلية التائية ضد مستضد مجهول (المكورات العقدية في حالة الصدفية القَطْريّة) وترجح البينات حالياً النموذج الثاني (الإطار 11-5).

(الإطار 11-5) البينات الداعمة للنظرية التي تفترض الصدفية كمرض متواسط بالخلايا التائية.

* ارتباط الصدفية مع مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) CW6 و DR7.

* العلاقة مع العدوى بالمكورات العقدية والتي يعرف عنها إحداثها لاضطرابات أخرى فرط تحسسية متوسطة مناعياً.

* ازدياد الصدفية سوءاً في العدوى بڤيروس العوز المناعي البشري.

* استجابة الصدفية للمداخلات العلاجية الموجهة ضد الخلايا التائية (مثل: الأشعة فوق البنفسجية، الأضداد أحادية النسيلة، والسيكلوسبورين/ تاكروليموس (Cyclosporin/tacrolimus) بالرغم من أن الأدوية الأخيرة لها تأثيرات مباشرة على الخلايا الكيراتينية).

(الإطار 11-6): بينات الاكتناف المناعي في الثعلبة البقعية.

* الارتباط مع أمراض مناعية ذاتية:

ـ الأمراض المناعية الذاتية متعددة الغدد الصم (Polyendocrine)

ـ التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو (Hashimoto’s thyroiditis)

ـ الوهن العضلي الوبيل (Myasthenia gravis)

* البينات الإمراضية المناعية على الاكتناف (Involvement) المناعي:

ـ الارتشاح الالتهابي حول بصلات الأشعار وخاصة اللمفاويات التائية +CD4 بشكل مسيطر.

ـ ازدياد تعبير مستضدات الصنف الأول والصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي من قبل الخلايا الظهارية لبصلات الشعر.

ـ ازدياد الارتشاح بخلايا لانجرهانس المجاورة لبصلات الشعر.

* الاستجابة الإكلينيكية للكبت المناعي.

11-6-7 البهاق (Vitiligo):

يتألف من لطخات فاقدة الصباغ في أي مكان من الجسم، وتنجم هذه التغيرات عن فقد الخلايا الميلانينية من البشرة عبر عملية قد تكون مناعية. وجد في 80٪ من المرضى أضداد من نوع الجلوبولين المناعي G ضد الخلايا الميلانينية وبشكل خاص ضد التيروزيناز (Tyrosinase) وهو الإنزيم الرئيسي في عملية تصنيع الميلانين. وهناك ارتباطات إكلينيكية قوية مع أمراض مناعية ذاتية نوعية لبعض الأعضاء مثل أمراض الدرقية، الداء السكري، فقر الدم الوبيل وداء أديسون مجهول السبب.

11-6-8 الثعلبة البقعية (Alopecia areata)

تتميز الثعلبة بفقد لطخي محدود للشعر (الثعلبة البقعية Alopecia areata) أو فقد كامل شعر الفروة (الثعلبة الشاملة Alopecia totalis) أو فقد شعر الجسم كلية (الثعلبة الشاملة Alopecia universalis). تصيب الثعلبة الأطفال والبالغين من كل الأعمار والأعراق.

بالرغم من أن السببيات مجهولة لكن هناك بينات متزايدة بأن العملية المناعية الذاتية قد تكون مسؤولة (الإطار 11-6).

* قراءات للاستزادة:

- Bos JD & Kapsenberg ML (1993) The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunol. Today* 14,75-8.
- Cicardi M & Agostini A (1996) Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 334,1666.
- Denton CP, Black CM, Korn JH, de Crombrugghe B (1996) Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 347, 1453-8.
- Jennette JC, Falk RJ (1997) Small vessel vasculitis. *N. Engl. J Med.* 337, 1512-23.
- Peng SL, Fatenejad S & Craft J (1997) Scleroderma: a disease related to damaged proteins. *Nat. Med*. 3,276-8.
- Stern RD (1997) Psoriasis. *Lancet* 350,349-53.
- Streilein JW, Taylor JW, Vincek V, et al. (1994) Immune surveillance and sunlight induced skin cancer. *Immunol. Today* 15, 174-9.
- Trendelenburg M & Schifferli JA (1998) Cryoglobulins are not essential. *Ann. Rheum. Dis.* 57,3-5.
Tsachler E, Bergstresser PR & Stingl G (1996) HIV-related skin disease. *Lancet* 348, 659-63.
- Wilkinson JD & Shaw S (1997) Contact dermatitis. In: Allergy and Allergic Disorders (ed. AB Kay). Blackwell, Oxford, pp. 1608-31.

*** الأسئلة :**

1- خلايا لانجرهانس هي خلايا مقدمة للمستضد داخل البشرة:
صحيح / خطأ.

2- أي العبارات التالية صحيحة حول الجلوبولينات البردية في الدم؟
أ ـ يجب حفظ عينات اكتشاف الجلوبولينات البردية على الثلج قبل وصولها المختبر.
ب ـ تترافق الجلوبولينات البردية نمط 2 و نمط 3 مع عدوى التهاب الكبد C.
ج ـ قد يترافق وجود الجلوبولينات البردية المختلط مع داء التهابي وعائي.
د ـ الجلوبولينات البردية هي دائماً جلوبولينات مناعية أحادية النسيلة.

3- يكون التشخيص الأفضل لالتهاب الجلد التماسي الأرجي باختبار الوخز ضمن الأدمة:
صحيح / خطأ.

4- إن وجود تركيز سوي لعامل المتممة الرابع C4 خلال نوبة الوذمة الوعائية ينفي تشخيص الوذمة الوعائية العصبية الوراثية:
صحيح / خطأ.

5- صالب بين حالة الجلد مع الموجودات المميزة بالفحص بالتألق المناعي المباشر لخزعة جلدية:

أ ـ التهاب الجلد الهربسي الشكل	1- الأضداد الذاتية التي تتفاعل مع سطح الخلايا الكيراتينية
ب ـ الفقاع	2- الأضداد الذاتية لمنطقة الغشاء القاعدي
ج ـ الذئبة الحمامية المجموعية	3- ترسبات حبيبية من الجلوبولين المناعي A في الحليمات الأدمية
د ـ شبيه الفقاع	4- ترسبات حبيبية من الجلوبولين المناعي G ومكون المتممة الثالث C3 على طول منطقة الغشاء القاعدي

5- في الطفح الجلدي الفقاعي يجب أخذ خزعة من الفقاعة للفحص بالتألق المناعي المباشر:

صحيح/ خطأ.

6- أي من العبارات التالية حول الذئبة الحمامية القرصية صحيح؟

أ ـ نادراً ما تتندب الآفات الجلدية، إذا ما حدث ذلك

ب ـ الأضداد الذاتية للدنا مزدوج الطاق موجودة في حوالي 20٪ فقط من المرضى

ج ـ يظهر اختبار شريط الذئبة ترسبات حبيبية نموذجية من الجلوبولينات المناعية عند الوصل البشروي الأدمي للجلد السليم

د ـ الإصابة المجموعية نادرة

7- أي من المظاهر الإكلينيكية التالية تشاهد بشكل شائع في التصلب المجموعي المحدود؟

أ ـ ظاهرة رينو

ب ـ خلل الوظيفة المريئية

ج ـ الإكزيمة

د ـ تصلب الأصابع

هـ ـ توسع الشعيرات

و ـ الشذوذات القلبية

8- أي أنماط الخلايا التالية تلعب دوراً مهماً في إمراض التهاب الجلد التماسي الأرجي؟

أ ـ اللمفاويات البائية

ب ـ خلايا لانجرهانس

ج ـ الخلايا الفاتكة الطبيعية (NK)

د ـ الخلايا التائية

9- في أي من الحـالات التـاليـة قـد تكون الأضـداد الذاتيـة الجـائلة للمستضدات الجلدية مفيدة تشخيصياً؟

أ ـ الفقاع

ب ـ شبيه الفقاع

ج ـ التهاب الجلد التماسي الأرجي

د ـ الذئبة الحمامية الجلدية دون الحادة

الفصل الثاني عشر

أمراض العين

Diseases of the eye

12-1 مقدمة:

العين عضو هش ومعقد، لا تحتمل وظيفتها الفيزيولوجية أي تغير في البنية. تحتاج الآليات الدفاعية في العين لتحقيق توازن دقيق بين التخلص السريع من العوامل المراضة الغازية والحاجة لتحجيم الالتهاب الشديد داخل العين الذي قد يعيق انتقال الضوء أو يخل بالتظهير الشبكي، ولهذا السبب تعتمد العين بشدة على الحواجز الميكانيكية أو الفيزيائية ضد العدوى.

يمكن تقسيم العين من الناحية المناعية إلى قسمين رئيسيين: الكيس الملتحمي (Conjunctival sac) وكرة العين (Globe) (الشكل 12-1).

الكيس الملتحمي (Conjunctival sac)

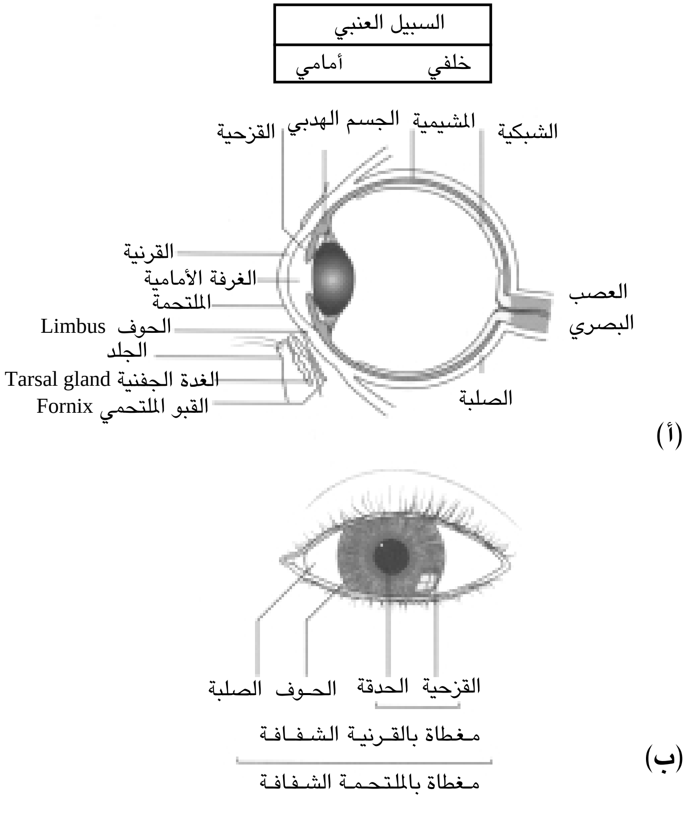
يملك الكيس الملتحمي آليات دفاعية مماثلة لتلك التي في الجلد ومخاطية السبيل التنفسي العلوي ويتأثر بالأمراض المماثلة (الشكل 12-1). الكيس الملتحمي هو المقر الرئيسي لدخول المستضدات إلى العين. الحاجز الفيزيائي الرئيسي ضد المستضدات هو طرف العين (Blinking) وجريان الدمع الحر ونزحه (Drainage). تُعزّز هذه العوامل الفيزيائية بالعوامل المضادة للمكروبات في الدمع مثل الجلوبولين المناعي A واليحلول (Lysosome) يمكن للملتحمة أن تستجيب بسرعة للتهيج الموضعي أو الإصابة بحيث تصبح مفرطة التوعية وتحتوي الخلايا البدينة (Mast cells)، وكما في مواضع أخرى فان ثبات الالتهاب ضمن العين يؤدي لتجمع الخلايا الالتهابية المزمنة أي الخلايا التائية والبائية المفعّلة والبلاعم.

كرة العين:

تم تلخيص تشريح كرة العين في (الشكل 12-2)، هناك نمطين أساسيين من النسج: النسج اللاوعائية (القرنية، العدسة، الخلط الزجاجي والصلبة) والنسج غنية التوعية (السبيل العنبي، الجزء الخلفي المتصل بشكل وثيق مع الشبكية). تاريخياً، اعتبرت كرة العين غير مرئية من قبل الجملة المناعية (متميزة مناعياً Immunologically privileged ـ الفصل الخامس) بسبب فقد النزح اللمفي، ووجود حاجز عيني دموي ظهاري، والطبيعة اللاوعائية للكثير من محتويات كرة

العين. هذا الفصل الفيزيائي بين العين والجهاز المناعي مهم في منع المرض المناعي الذاتي ضمن العين ولكن يعرف الآن أن الكبت الفعال للاستجابات المناعية ذو أهمية رئيسية في الحد من الالتهاب ضمن كرة العين.

من المحتمل أن تتمكن المستضدات من دخول كرة العين عبر الصلبة، القرنية، العصب البصري أو عبر السبيل العنبي. إن الحاجز الفيزيائي المتين من النسيج اللاوعائي يستطيع أن يتخلص من أغلب المستضدات بشرط سواء وظيفة الملتحمة. أما السبيل العنبي فهو شديد التوعية على كل حال ولديه القدرة على احتجاز المستضدات أو البكتريا المحمولة بالدم، وهذه الخاصية مشتركة مع تراكيب أخرى شديدة التوعية مثل الكبيبات، وهذا محدود ـ كما في الكلية ـ بوجود موصلات وثيقة بين الخلايا الظهارية العنبية والتي تحد من تسرب الخلايا أو البلازما .هذا الحاجز الدموي العيني قد يتهدم على كل حال استجابة لأنواع الإصابة مختلفة الأنواع.



(الشكل 12-1): تشريح العين: أ ـ مقطع جانبي (يرى فقط الجفن السفلي) ب ـ منظر أمامي (الطرف الأيسر)

إذا وجد المستضد سبيلاً إلى داخل كرة العين، فمن المحتمل أن تكون الاستجابات المناعية تجاه ذلك المستضد منقوصة أو مثبطة. هناك العديد من الآليات التي تبطن هذا التنظيم الهابط: السيتوكينات الكابتة للمناعة مثل عامل النمو المحول بيتا (Transforming growth factor-β ;TGF-β) الذي يوجد داخل العين لكن الخلايا عبر كرة العين تبدي أيضاً مستويات عالية من بروتين يدعى لجين Fas (Fas lingand) (FasL) الذي سوف يرتبط إلى أي خلية معبّراً مستقبلتها من نوع Fas ويحرض الاستماتة في الخلايا الحاملة لـ Fas. و بما أن Fas معبرة بشكل غني في أغلب الخلايا التي تهاجر إلى مقرات الالتهاب مثل الخلايا التائية المفعلة، البلاعم والعدلات فان هذه العملية تحد من الالتهاب ضمن العين. يساعد التداخل بين FasL/Fas أيضاً على استمرار التحمل ضمن العين بما أن الخلايا التائية المتفاعلة ذاتياً التي تدخل العين تتم إزالتها. إن تعطل هذه العملية قد يساهم في حدوث أمراض المناعة الذاتية وفرط التحسس ضمن العين.

تنتمي أمراض العين المناعية إلى إحدى مجموعتين: قد تكون العين هي الهدف الوحيد للآليات المناعية الموضعية أو قد تكون واحدة من العديد من النسج المصابة بالعملية المجموعية (الجدول 12-2). تم تلخيص أعراض وعلامات الالتهاب الذي يكتنف الأقسام المختلفة من العين في (الشكل 12-2). وستناقش هذه الأمراض فيما يلي.

(الجدول 12-1): التهاب الملتحمة وأنماط فرط التحسس

المرض	آلية فرط التحسس	السببيات
التهاب الملتحمة الفصلي	متواسط بالجلوبولين المناعي E (نمط 1)*	طلع العشب ومستضدات أخرى
التهاب الملتحمة الربيعي	السابق + خلايا TH2	المستضدات المحمولة بالهواء
التهاب الملتحمة والقرنية التأتبي	تأتبي (احتمال الخلايا التائية المساعدة (TH2 2)	معادل عيني لالتهاب الجلد التأتبي
التهاب الملتحمة المندب (شبيه الفقاع)	أضداد على الغشاء القاعدي الملتحمي (نمط 2)	مناعي ذاتي
متلازمة ستيڤنس ـ جونسون	المركب المناعي (نمط 3)	تفاعل دوائي أو مجهول
الساركويد	الورم الحبيبي (نمط 4)	مجهول
التهاب الملتحمة والجلد التماسي	تفاعل مناعي خلوي (نمط 4)	أدوية، مواد تجميل، محاليل العدسات اللاصقة

** يشير النمط 1-4 إلى تصنيف جل وكومبس Gell & Coombs (انظر الفصل 1)*

12-2 التهاب الملتحمة (Conjunctivits):

التهاب الملتحمة شائع جداً، الأسباب الرئيسية هي العدوى وتفاعلات فرط التحسس (انظر الجدول 12-1).

1-2-12 عدوى الملتحمة:

(الحالة 12-1) عدوى الملتحمة:

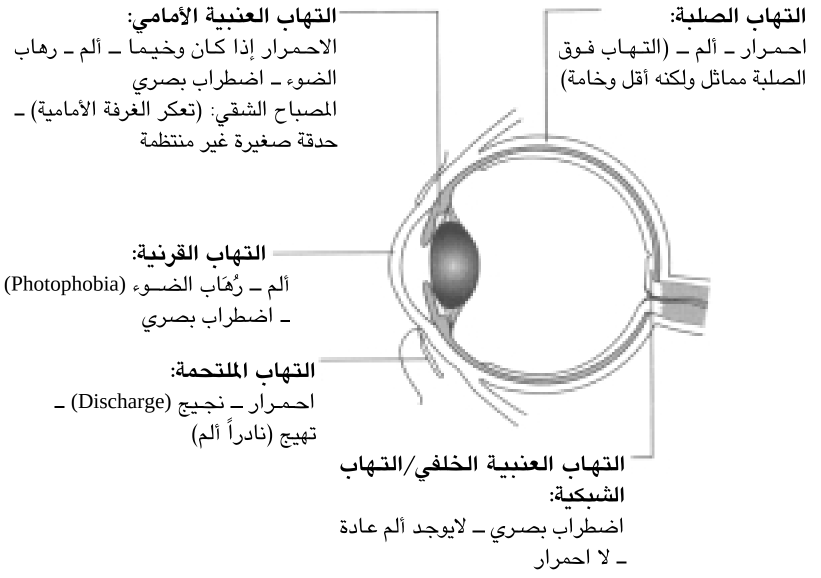
أصيب رجل يبلغ من العمر 22 عاماً في حادث دراجة نارية، وعانى من إصابة مغلقة وخيمة في الرأس سببت له إصابة دماغية منتشرة وكسراً للعظم الصدغي الأيسر. تم قبول المريض في وحدة عناية مركزة خاصة بجراحة الأعصاب واحتاج للتهوية الاصطناعية لمدة سبعة عشر يوماً. أجري فغر الرغامى (Tracheostomy) لدعم التهوية. استغنى المريض تدريجياً عن المنفسة (Respirator) واستعاد وعيه حيث نقل أخيراً إلى جناح جراحة الأعصاب، وهناك لوحظ أن المريض مصاب بشلل العصب الوجهي الأيسر (ناجم عن الكسر)، التململ (Restless)، التخليط (Confusion) ودون وجود عيب عصبي بؤري آخر. أعاق شلل العصب الوجهي قدرته على الطرف (Blinking) في العين اليسرى وخلال فقده للوعي كانت عيناه كلتاهما قد أغلقتا توقياً من الإصابة والعدوى، بُذلت محاولات عديدة لإغلاق العين اليسرى في الجناح لكن المريض كان يزيل الضماد بشكل مستمر. بعد ثلاثة أيام من نقله إلى الجناح لوحظ أن العين اليسرى محمرة وكانت الأجفان متورمة وذات جلبة (Crust)، كانت القرنية ضبابية وأصيب المريض برهاب الضوء. وضع التشخيص الإكلينيكي لالتهاب الملتحمة والتهاب القرنية التالي للتعرض (Exposure)، أظهرت المسحات المأخوذة من العين نمو *الزائفة الزنجارية* *(Pseudomonas aeruginosa)*. عولج المريض بشكل مكثف بالمضادات الحيوية الموضعية وتمت خياطة الأجفان مجتمعة بشكل مؤقت وبرغم ذلك تعرض للتندب القرني الملحوظ مع نقص حدة الرؤية في العين اليسرى.

تؤكد الحالة المعروضة أهمية الحاجز الميكانيكي في وقاية العين من العدوى. إن فشل الطرف العيني وفقد الفلم الدمعي سوف يؤدي بشكل محتم لعدوى وخيمة حتى مع غياب أي عيب مناعي. قد تتلو العدوى الجرثومية رضح العين وقد تكون تالية لأشكال أخرى من التهاب العين مثل العدوى الڤيروسية. تملك الاستجابات المناعية الموضعية دوراً تلعبه، فالمرضى المصابون بعوز الأضداد قد يتطور لديهم التهاب ملتحمة جرثومي ينجم غالباً عن *المستدمية النزلية* *(Haemophilus influenzae)* المسؤولة أيضاً بشكل شائع عن عداوى السبيل التنفسي في هؤلاء المرضى).

العدوى هي السبب الأهم لالتهاب الملتحمة في أرجاء العالم، والجرثوم المكتنف الأكثر شيوعاً هي المتدثرات (Chlamydia) وهي عامل مشابه للجراثيم يعيش داخل الخلية ويسبب الحثر (Trachoma) (التراخوما). يعاني أكثر من أربعمائة مليون شخص من هذه الحالة و يبدي هؤلاء استجابة مناعية موضعية عميقة للكائن الحي. يتم العثور على أضداد نوعية ضد المتدثرات في الدمع والمصل لكن تركيزها لا يتعلق بنتيجة المرض. هناك حاجة للعلاج بالمضادات الحيوية المجموعية و الموضعية والمآل ممتاز إذا تمت المعالجة في المراحل المبكرة، أما حيثما لا يتوفر العلاج فإن الحثر يسبب العمى بشكل شائع وخاصة إذا ترافق بعدوى جرثومية إضافية.

(الجدول 12-2): الأمراض المناعية المجموعية والعين

* الملتحمة	متلازمة رايتر ـ الساركويد ـ الفقاع ـ شبيه الفقاع ـ متلازمة شوجرن
* القرنية	متلازمة شوجرن ـ التهاب الأوعية المجموعي
* السبيل العنبي والشبكية	الساركويد اعتلالات الفقار والمفاصل (التهاب الفقار المقسط ـ متلازمة رايتر ـ التهاب المفصل الصدفي ـ التهاب المفصل المعوي) الذئبة المجموعية التهاب المفصل المزمن اليفعي
* الصلبة	التهاب الأوعية المجموعي (الروماتويدي ـ ڤيجينر)



(الشكل 12-2): أعراض وعلامات الأمراض العينية

السبب الأكثر شيوعاً لالتهابات الملتحمة الڤيروسية هو الڤيروسات الغدانية (Adenoviruses) والڤيروس الآخر الذي يسبب التهاب الملتحمة هو ڤيروس الهربس البسيط (Herpes simplex)، تحدث العداوى الأولية في الطفولة وهي غير عرضية غالباً. إذا حدث الالتهاب فإنه يكون محصوراً في الجلد، الملتحمة والقرنية السطحية عادة، حيث يسبب الڤيروس المتنسّخ بشكل فعال قرحات هربسية نمطية. تسبب العدوى الهربسية الثانوية التهاباً في القرنية (انظر الأسفل).

12-2-2 التهاب الملتحمة الأرجي

(الحالة 12-2) التهاب الملتحمة الأرجي:

تجلت الحالة في طالب يدرس الطب البيطري يبلغ من العمر 23 عاماً بتاريخ مرضي من الاحمرار والحكة المتقطعة في العينين المترافق مع بعض التورم في الأجفان، هذه النوبات كانت تحدث فقط عندما يتعامل المريض مع الحيوانات الصغيرة وخاصة الأرانب، كانت كل نوبة تدوم عدة ساعات وقد ترافقت نوبات حديثة متعددة مع عطاس وسيلان الأنف ولكن بدون أزيز. كما لاحظ المريض أيضاً حدوث لويحات كبيرة حاكة على جلده إذا تم خدشه من قبل الأرانب. كان لدى المريض تاريخ إصابة سابقة بحمى الكلأ البسيطة. أظهر اختبار الوخز الجلدي استجابة إيجابية ملحوظة لبروتينات الأرانب ووجدت مستويات متوسطة من الجلوبولينات المناعية E النوعية للأرانب في الدم لديه. كان التشخيص التهاب الملتحمة والأنف الأرجي التالي لفرط التحسس من الأرانب. استطاع المريض أن يحد المشكلة بتناول مضاد هيستاميني غير مهدئ في الأيام التي يحتمل أن يتعرض فيها للتماس مع الأرانب.

لخصت الأشكال المختلفة من مرض الملتحمة الأرجي في (الفصل 12-1). التهاب الملتحمة الفصلية والحولية هي أمراض شائعة لأبعد الحدود. نوقش التهاب الملتحمة الأرجي بالتفصيل في الفصل الرابع.

12-2-3 التهاب الملتحمة المناعي الذاتي:

قد تكتنف الملتحمة في أمراض المركب المناعي (الجدول 2-2)، تكتنف أضداد ذاتية نوعية موجهة ضد المستضدات الملتحمية في إمراض شبيه الفقاع العيني (التهاب الملتحمة المندب Cicatrizing) والفقاع.

(الحالة 12-3) متلازمة ستيڤنس ـ جونسون:

أُدخلت فتاة تبلغ من العمر سبعة عشر عاماً المستشفى بحالة إسعافية بسبب تاريخ مدته ثلاثة أيام من تقرح وخيم في الشفتين، التصاق في العيون، ألم في الأقدام، حكة منتشرة وطفح حماموي (Erythematous). أُعطيت المريضة الفينيتوين قبل ثمانية أيام وبعد حدوث نوبة من الصرع الكبير (Grand mal). عند دخول المستشفى كانت المريضة محمومة مع تقرح نزفي واسع في الفم ومؤلم بشدة حتى لدى تناول السوائل. تم وضع تشخيص متلازمة ستيڤنس ـ جونسون وعولجت المريضة آنياً بالكورتيكوستيرويدات المجموعية (45 مليجرام) يومياً، تحسنت المريضة أعراضياً ولكن لدى استشارة أخصائي العيون بعد ثلاثة أسابيع وجد بأنها تعاني من تقرح وخيم في الملتحمة والتهاب قرنية نقطي. احتاجت التقرحات الملتحمية إلى وضع نبابيت (Rodding) لمنع التصاق السطوح المدمّاة وعولجت أيضاً بالمضادات الحيوية الموضعية للوقاية من العدوى. لسوء الحظ تطور لدى المريضة فيما بعد حدوث شتر داخلي تندبي (Cicatrical entropion) (انقلاب الأجفان للداخل) مع رضح قرني ناجم عن ذلك. تم تصحيح تشوه الأجفان جراحياً وتُوقِّي حدوث تقرح إضافي في القرنية باستعمال عدسات لاصقة متأخرة الاهتراء. هناك مضاعفة أخرى متأخرة لهذه المتلازمة وهو انسداد الكيس الملتحمي مؤدياً للعين الجافة، تقرح القرنية وحتى العمى.

12-2-4 متلازمة ستيڤنس ـ جونسون:

شكل وخيم من الحمامى متعددة الأشكال (Erythema multiforme) ينتج تغيرات عينية في 50٪ من المرضى. إن التشخيص الباكر للإصابة العينية أمر مُلّح. من المحتمل أن تنجم المتلازمة عن المركبات المناعية (التفاعل من النمط الثالث) المكتنفة أدوية أو ميكروبات (الجدول 12-1). يؤدي التهاب الملتحمة الوخيم الناجم بشكل افتراضي عن توضع المعقدات المناعية في أوعية الملتحمة إلى التقرح، التهاب القرنية الثانوي والعدوى. المضاعفات العينية طويلة الأمد شائعة كما في (الحالة 12-3). قد تكون معالجة المضاعفات العينية مخيبة للآمال بالرغم من أن العلاج

المكثف بالستيرويدات الموضعية قصيرة الأمد يفيد في التخفيف من الالتهاب ويمنع التقرح القرني. تستعمل المضادات الحيوية الموضعية لمنع العدوى الإضافية.

12-2-5 أسباب أخرى لالتهاب الملتحمة:

تشترك آليات مناعية من نمط الخلايا التائية المساعدة TH1 1 (النمط الرابع) متواسطة بالخلية التائية في التهاب الجلد التماسي الأرجي (انظر الفصل الحادي عشر) والتهاب الملتحمة والجلد التماسي (الجدول 12-1). تتصف الحالة بآفات جاسية (Indurated) حمامية على الأجفان. الاحتقان الملتحمي أخف مما هو عليه في التفاعلات الآنية. تتضمن المحسسات التماسية العينية كل الأدوية الموضعية تقريباً (مثل قطرات المضادات الحيوية أو المركبات المشابهة للأتروبين)، مواد التجميل وحتى محاليل العدسات اللاصقة.

قد يكون التهاب الملتحمة أيضاً مظهراً لأمراض مجموعية أخرى مثل متلازمة رايتر والساركويد.يحدث التهاب الملتحمة في 75٪ من مرضى متلازمة رايتر (انظر الفصل العاشر) بينما يصاب 15٪ أيضاً بالتهاب القزحية والجسم الهدبي. التهاب العنبية 30٪ أكثر شيوعاً من التهاب الملتحمة 5٪ في المصابين بالساركويد (انظر الفصل الثالث عشر).

12-3 التهاب القرنية:

من المحتمل أن يكون التهاب القرنية السدوي (Stromal keratitis) الراجع بالهربس البسيط ناجماً عن تفاعل فرط تحسس متوسط خلوياً عوضاً عن أن يكون بسبب عدوى ڤيروسية. قد تتضرر الخلايا الظهارية أثناء العدوى الأولية بحيث تصبح اللمفاويات التائية متحسسة للمستضدات الڤيروسية المستديمة أو مستضدات القرنية المتغيرة بسبب الڤيروس، قد تكون هناك حاجة للستيرويدات الموضعية للوقاية من التندب الدائم والعمى.

تشاهد أحياناً القرحات الهامشية استجابة للعدوى بالعنقوديات وخاصة في المرضى الأحدث سناً ويعتقد بأنها ناجمة عن ترسبات مركبات الضد ـ المستضد.

إن التهاب القرنية والملتحمة الجاف (Keratoconjunctivitis sicca) هو التهاب ينجم عن عدم كفاية إفرازات الغدة الدمعية. يشكو المريض من العينين المؤلمتين أو الرمليتين، ويكون إفراز الدمع معوزاً عندما يتم قياسه بواسطة اختبار شيرمر (Schirmer's test) (انظر الفصل العاشر). وهذا شائع في الكهول ولكن في بعض المرضى يتشارك جفاف العين مع جفاف الفم (بسبب اكتناف الغدد اللعابية) وبالتهاب المفصل (متلازمة شوجرن). تتضمن معالجة جفاف العيون الدموع الصناعية.

تمت ممارسة استبدال القرنية المتضررة (تطعيم القرنية Corneal grafting) لسنوات عديدة (انظر الفصل الثامن). وبالرغم من أن القرنية مستضدية ولكنها محرض ضعيف للاستجابات المناعية الخيفية (Allogenic) (انظر الفصل 12-1). في الطعوم اللاوعائية يكون تطابق مركب التوافق النسيجي الرئيسي غير ضروري، وتكون العملية ناجحة في أكثر من 90٪ من التي تبقى عادة بدون توعية. وعلى كل حال، فإن الرفض الذي يحدث لطعوم القرنية يترافق بإعادة التوعي (Revascularization) وعندها تصبح مطابقة مركب التوافق النسيجي الرئيسي مهمة. وإذا كانت الطعوم مطابقة فإنها تستطيع البقاء برغم عودة التوعي.

4-12 التهاب الصلبة (Scleritis):

إن نسيج فوق الصلبة هو النسيج الواقع بين لفافة (Fascia) كرة العين والصلبة نفسها. إن التهاب نسيج الصلبة أو ما يدعى التهاب فوق الصلبة البسيط (Simple episcleritis) شائع وخاصة في النساء الشابات وهي حالة حميدة وتنتهي خلال 3-4 أسابيع. السبب مجهول ولكن لم يتم استبعاد العملية المناعية الذاتية. أما التهاب فوق الصلبة العقيدي (Nodular) فهو مرض مطول أكثر وفي حوالي 30٪ من المرضى هناك مرض روماتزمي مجموعي مرافق (عادة التهاب المفصل الروماتويدي).

إن التهاب الصلبة مرض وخيم ومؤلم قد يؤدي للعمى وهو يحدث بالاشتراك مع أمراض التهابات الأوعية المجموعية الوخيمة مثل التهاب المفصل الروماتويدي، التهاب الشرايين العقدي، والورام الحبيبي لڤيجينر، والتهاب الغضروف الراجع أو

الذئبة الحمامية المجموعية. من المضاعفات الهامة: متلازمة الانصهار القرني المحيطي (Peripheral corneal melting syndrome) والذي قد يؤدي لانثقاب القرنية مع انسدال نسيج العنبية وهي حالة إسعافية عينية. قد يفيد الكبت المناعي المجموعي لكن تطعيم القرنية قد يكون ضرورياً.

5-12 التهاب العنبية (Uveitis):

يصف التهاب العنبية أو التهاب السبيل العنبي مجموعة شائعة من الحالات التي يمكن تصنيفها إلى أمامي، خلفي وشامل، يتضمن التهاب العنبية الأمامي التهاب القزحية (Iritis)، والتهاب الجسم الهدبي (Cyclitis) يشير التهاب العنبية الخلفي إلى التهاب المشيمية (Choroiditis) أما التهاب الشبكية (Retinitis) أو التهاب الأوعية الشبكي فهو على الغالب جزء من نفس العملية المرضية وسيبحث هنا مع التهاب المشيمية.

قد تتأثر جميع أقسام السبيل العنبي بالالتهاب الحاد أو المزمن وقد يحدث التهاب العنبية كعملية عينية مستقلة أو كتجلي لمرض مجموعي وكما ذكر في (القسم 12-1) فإن السبيل العنبي الشديد التوعية مرشح بقوة لاحتجاز المستضد، المركبات المناعية والبكتريا المحمولة بالدم.

(الحالة 12-4) داء رايتر:

تجلت الحالة في رجل يبلغ من العمر 21 عاماً بألم في العين اليسرى لمدة 36ساعة، في البدء كان هناك بعض الاحمرار حول القرنية، ثم تطور إلى التهاب ملتحمة وقرنية غير نوعي والتهاب قزحية. شوهدت آفات نقطية على القرنية لدى الصبغ بالفلوريسين، وبعد ثلاثة أيام أصيبت العين اليمنى أيضاً.

بعد أسبوع واحد من حدوث الأعراض العينية اشتكى المريض من حدوث عسر تبول مع نجيج إحليلي، لم يتم عزل المتدثرات أو الفيروسات أو الجراثيم من النجيج. عولج المريض لمدة ثلاثة أسابيع بالأوكسي تتراسيكلين (Oxytetracycline) حيث زالت الأعراض العينية بشكل تدريجي. في هذا الوقت تقريباً أصيب المفصل المشطي السلامي الأول الأيمن لديه بالالتهاب وبشكل متتالي اكتنفت مفاصل متعددة أخرى بشكل مماثل، لم تكن الفحوص مفيدة بالرغم من أنه كان إيجابياً لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا) B27. وضع تشخيص داء رايتر إكلينيكياً.

1-5-12 التهاب العنبية الأمامي:

يمكن لالتهاب العنبية الأمامي أن يحدث مترافقاً مع أمراض مجموعية متعددة والأكثر ملاحظة هو الساركويد واعتلالات المفصل والفقار سلبية المصل (انظر الفصل العاشر). تترافق الحالة الأخيرة بشكل قوي مع امتلاك أليل مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) B27، وهذا الأليل (يشاهد في 5٪ من الأشخاص الأصحاء) موجود أيضاً في حوالي 50٪ من المرضى المصابين بالتهاب العنبية الأمامي الراجع بدون وجود بينة على مرض مجموعي، مما يوحي بوجود آليات مرضية شائعة قد تستبطن حالات عديدة من التهاب العنبية بغض النظر عن وجود مرض مجموعي مرافق (الشكل 12-3). لا يمكن كشف مرض مستبطن في أكثر من نصف حالات التهاب العنبية في المملكة المتحدة أي التهاب العنبية مجهول السبب.

يتضمن التهاب العنبية الأمامي تحطم الحواجز الدموية الخلطية المائية لذلك هناك انصباب خارجي لبروتينات المصل والخلايا الالتهابية في الحجرة الأمامية (انظر الشكل 12-2). قد تشكل النضحة الالتهابية (والتي يمكن رؤيتها بمجهر المصباح الشقي) ترسبات صغيرة على الوجه الخلفي للقرنية (الرسابة القرنية)، قد يلتصق الجزء الخلفي من القزحية إلى العدسة (التصاقات القزحية Posterior synechiae) مسبباً اضطراب شكل الحدقة وازدياد الضغط في الحجرة الخلفية (الزَرَق Glaucoma الثانوي).

تم تحريض التهاب عنبية أرجي تجريبي في نموذج حيواني بالتمنيع البعيد (Distant immunization) بمستضد ذاتي شبكي معروف بشكل جيد وبتوسط الخلايا التائية +CD4 والبلاعم ، وعلى كل حال وحالما يحدث التهاب العنبية، فإن أي عامل التهابي قد يحرض الرجعة. ومن المحتمل أن التغير البسيط في النفوذية الوعائية في العين كما يحدث في الكلية يحث ترسبات المركبات المناعية أو المستضد.

إن التهاب العنبية الأمامي البسيط الراجع ذاتي التحدد عادة ويعالج أعراضياً بالستيرويدات الموضعية والعوامل الموسعة للحدقة تحت إشراف أخصائي العيون.

وبعكس التهاب العنبية الأمامي الحاد، فإن التهاب العنبية الأمامي المزمن

غير مؤلم ويتجلى بفقد إبصار مخاتل بسبب اشتراك ارتفاع الضغط داخل العين وتشكل الساد (Cataract) قد يحدث ذلك بدون وجود مرض مجموعي ولكنه أكثر ملاحظة في الأطفال المصابين بالتهاب المفصل المزمن اليفعي وخاصة فيمن كان بدء الداء لديهم مبكراً مع إصابة عدد قليل من المفاصل ووجود الأضداد مضادة النوى (حوالي 50٪ المصابين بهذا النوع لديهم التهاب عنبية). إن التقصي العيني للأطفال المصابين بالتهاب المفصل المزمن اليفعي أساسي لأن الكشف والعلاج الباكر قد يمنع حدوث العمى في هذا المرض المترقي المخاتل الصامت.

- **أمامي**
  - حاد:
    - مجهول السبب
    - عداوى: الزهري ـ التدرن ـ الهربس النطاقي ـ ڤيروس الهربس البسيط.
    - أمراض مجموعية: الساركويد ـ داء رايتر ـ التهاب الفقار المقسط أمراض الأمعاء الالتهابية ـ متلازمة بهجت.
  - مزمن:
    - مجهول السبب
    - مناعي ذاتي: التهاب المفصل المزمن اليفعي (قليل المفاصل)
- **خلفي**
  - حاد:
    - عداوى: داء المقوسات ـ القيروس المضخم للخلايا.
    - مناعي ذاتي: الذئبة الحمامية المجموعية ـ متلازمة بهجت.
  - مزمن:
    - * خلفي
    - عداوى: التدرن ـ البروسيلة ـ الزهري.
    - أورام حبيبية: متلازمة فوجت ـ كوياناجي (Vogt-Koyanagi) ـ الرمد التعاطفي.
    - الساركويد ـ التصلب العديد

(الشكل 12-3): تصنيف التهاب العنبية حسب المقر وتوقيت الأعراض (مع استثناء الحالات بعد الرضح أو الجراحة)

12-5-2 التهاب العنبية الخلفي:

التهاب العنبية الخلفي (أو التهاب المشيمية Choroiditis) (الشكل 12-3) مرض غير مؤلم أيضاً ويقدم باعتلال الإبصار، وقد يحدث ذلك كواحد من مجموعة من الاضطرابات مجهولة السبب المقتصرة على العين، ولكن وعلى الأغلب أن يحدث ثانوياً للعدوى أو المرض الالتهابي المجموعي. يتركز المرض الالتهابي غالباً حول الأوعية الدموية وخاصة إذا كان حاداً. من المناسب اعتبار التهاب المشيمية، التهاب المشيمية والشبكية أو التهاب الأوعية الشبكية ضمن التسمية نفسها.

يحدث التهاب المشيمية والشبكية الحاد في العديد من أمراض النسيج الضام، وأكثر ملاحظة في الذئبة الحمامية المجموعية وداء بهجت. قد يكون الكبت المناعي القوي منقذاً للبصر في هذه الاضطرابات، وعلى كل حال،فقد تشاهد تغيرات عينية مماثلة في عداوى يجب استبعادها قبل استعمال الكبت المناعي.

هناك شكل خاص مخرب لالتهاب المشيمية والشبكية في العدوى بالڤيروس المضخم للخلايا في المرضى المصابين بعيوب وخيمة في المناعة الخلوية وبشكل خاص في العدوى بڤيروس العوز المناعي البشري، هذه الحالة صعبة العلاج وتؤدي للعمى غالباً.

يمكن أن يحدث التهاب العنبية الخلفي المزمن في عدد من العداوى المزمنة، في الساركويد ومتلازمة فوجت ـ كوياناجي (التهاب العنبية والبهق). تتشكل الأورام الحبيبية في العديد من هذه الاضطرابات و يبدو أن فرط التحسس المتواسط خلوياً بالخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) يستبطن إمراضها. يحدث أيضاً التهاب عنبية خلفي مزمن بسيط في التصلب المتعدد (Multiple sclerosis) وليس لهذا أي أهمية إكلينيكية ولكنه مهم في إيضاح أن العملية المرضية في التصلب المتعدد ليست محصورة في الجهاز العصبي المركزي CNS.

يتولد الشك بوجود اضطراب مجموعي مرافق بناء على طرز التهاب العنبية (ثنائي الجانب، مكان الورم الحبيبي) وعلى تاريخ و فحص إكلينيكي دقيقين. إن استقصاءات التهاب العنبية غير ذات مردود لأنه لا توجد اختبارات نوعية.

(الحالة 12-5) التهاب العنبية المحرض بالعدسة (Lens-induced uveitis)

أُجريت عملية استخراج الساد خارج المحفظة في العين اليسرى لامرأة تبلغ من العمر73 عاماً مع زرع العدسة، ولم يتم رفع مادة العدسة القشرية بشكل تام. تعافت المريضة بدون مشاكل بعد العمل الجراحي مباشرة ولكنها تعرضت لالتهاب عنبية وخيم في نفس العين بعد أسبوعين تاليين، وبعد سنتين من العمل الجراحي كان لا زال لزاماً عليها أن تستعمل الستيرويدات الموضعية لكبت التهاب العنبية. كان التشخيص المفترض: التهاب العنبية المحرض بالعدسة.

12-5-3 التهاب العنبية المحرض بالعدسة:

يحدث التهاب العنبية المحرض بالعدسة بعد حوالي أسبوعين من جراحة العدسة أو قد يشاهد بشكل عفوي في العين ذات العدسة الناضجة المتحللة، قد يحرر التضرر العدسي مستضدات مخفية و يعتقد بأن التهاب العنبية التالي ناجم عن الاستجابة المناعية لهذه المستضدات. بالرغم من أن حقن مستضدات العدسة العقيمة ضمن العين له تأثيرات طفيفة فان أي عامل مساند طبيعي موجود (مثل مستضدات الجراثيم) يعزز التفاعل المناعي. توحي التجارب على الحيوانات بأن التهاب العنبية المحرض بالعدسة ينجم عن إنتاج موضع لأضداد نوعية لمستضدات العدسة المتمسخة (Denatured) والتي تتفاعل بشكل متصالب مع المستضدات العينية الفطرية. تشاهد أيضاً أضداد بروتينات العدسة في العين والدوران في المرض البشري، عادة ما تقتصر الإصابة على العين المصابة بالرضح ماعدا في المرضى الكهول حيث قد يحرض التسرب العفوي لبروتينات العدسة تفاعلاً ثنائي الجانب.

إن الرمد التعاطفي (Sympathetic ophthalmia) هو التهاب عنبية مخرب ثنائي الجانب حبيبي مترقي يتلو نفوذ أو انثقاب أحد الحجاجين (Orbit) يعتقد بأن التهاب العنبية في العين غير المصابة بالرضح ناجم عن استجابة مناعية ذاتية لمستضدات متحررة من العين الأخرى، يجب إزالة العين العمياء المصابة برضح وخيم خلال أسبوعين من الإصابة تجنباً لخطر التفاعل التعاطفي في العين السليمة.إن التهاب المشيمية هو العلامة الأولى،لكن الالتهاب الحبيبي يكتنف السبيل

كله في النهاية. توحي الدراسات على الحيوانات أن الإصابة النافذة تحرر جرعات دقيقة من المستضدات الشبكية ضمن الحيز تحت الملتحمي ثم يتم نزحها إلى العقد اللمفية الناحية حيث يحدث التحسيس الذاتي.

المعالجة صعبة ولكن استعمال السيكلوسبورين A بدا مشجعاً.

يستعمل الرمد التعاطفي غالباً كمثال صارخ يوضح انهيار التحمل الذاتي عندما يستطيع مستضد ذاتي ناشئ عن مقر امتياز مناعي ما أن يطال الجملة المناعية. وعلى كل حال فان الندرة الشديدة لهذا الاضطراب (أقل من خمس حالات سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية) أيضاً تؤكد القوة التي تكبت بها العين الاستجابات المناعية غير الملائمة بواسطة الآليات المذكورة في (القسم 12-1).

* قراءات للاستزادة:

- Dick AD, Aziin M & Forrester JV (1997) Inununosuppressive therapy for chronic uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 81, 1107-12.

- Griffith TS & Ferguson TA (1997) The role of FasL-induced apoptosis in immune privilege. *Immunol. Today* 18, 240-4.

- Hazleman BL (1996) Rheumatic disorders of the eye. *Br. J. Rheumatol.* 35,258-68.

- Hingorani M & Lightman S (1997) Ocular allergy. In: Allergy, an Allergic Diseases (ed. AB Kay). Blackwell Science, Oxford, pp. 1645-61.

- Sarraf D & Emest JT (1996) AIDS and the eyes. *Lancet* 348,525-8.

* الأسئلة :

1- إن التهاب القرنية و الملتحمة التأتبي (Atopic) هو مسمى آخر لالتهاب الملتحمة في حمى الكلأ:

صحيح/ خطأ

2- أي من التالي هو عضو لا وعائي في الحالة السوية:

أ ـ القزحية

ب ـ الملتحمة

ج ـ الشبكية

د ـ القرنية

هـ ـ صيوان الأذن

3- في التهاب الملتحمة المعدي قد تتشكل جريبات لمفانية في الملتحمة:

صحيح/ خطأ

4- إن تشكل حليمات عملاقة في الغضروف الجفني نوعي لالتهاب الملتحمة الربيعي:

صحيح/خطأ

5- أي من التالي قد يترافق مع التهاب العنبية ؟

أ ـ التهاب المفصل قليل المفاصل في الأطفال

ب ـ الساركويد

ج ـ التهاب الفقار المقسط

د ـ التهاب القولون التقرحي

هـ ـ داء جريفز

6- يعتبر ڤيروس إبشتاين ـ بار مسبباً رئيسياً للمرض العيني في المصابين بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري:

صحيح / خطأ

7- التهاب الصلبة حالة حميدة تبرأ عادة بدون علاج:

صحيح/ خطأ

8- التهاب الأوعية الشبكي من مظاهر داء بهجت:

صحيح/ خطأ

9- يحتاج الأطفال المصابون بالتهاب المفصل المزمن اليفعي إلى التقييم من قبل أخصائي العيون:

صحيح/ خطأ

10- الرمد التعاطفي نتيجة شائعة ولكنها خطيرة لأذيات العين النافذة:

صحيح / خطأ

الفصل الثالث عشر

أمراض الصدر

Chest diseases

13-6: التليف الرئوي

13-7: مرض القلب

13-7-1: التهاب التامور (Pericarditis)

13-7-2: التهاب العضلة القلبية

13-7-3: التهاب الشغاف (Endocarditis)

13-8: مرض الشريان التاجي (Coronary artery disease)

الحالة 13-8 داء كاواساكي (Kawasaki's disease)

13-9: أمراض الأوعية الكبيرة

الحالة 13-9 التهاب الشرايين لتاكاياسو (Takayasu's arteritis)

*** قراءات للاستزادة**

*** الأسئلة**

13-1 مقدمة:

يستطيع المستضد أن يدخل السبيل التنفسي إما مع الهواء المستنشق أو عبر الدوران. قد تُقتل الكائنات الحية التي تدخل عبر السبل الهوائية بواسطة آليات الدفاع الموضعية، أو أن تستديم في الرئة وما يتلو ذلك من عقابيل (Sequelae) مسببة للضرر (مثل التوسع القصبي أو التليف) أو أن تغزو الدوران المجموعي مسببةً إنتان الدم. و بما أن كل الدم الوارد من الطرف الأيمن للقلب يمر عبر السرير الرئوي فإن السبيل الرئوي يتعرض أيضاً للكائنات الحية الجائلة، المركبات المناعية والمواد السمية من مقرات بعيدة.

يمكن تقسيم السبيل التنفسي بشكل غير دقيق ولكنه مفيد إلى حيزين من النواحي التشريحية، الوظيفية والباثولوجية: السبل الهوائية (من الأنف و حتى القصيبات الانتهائية)، والفراغات الهوائية (أو الأسناخ). تتم حماية السبل الهوائية من المكروبات المستنشقة والجزيئات المؤذية المحتملة بعوامل آلية متعددة، وتدعم بواسطة بروتينات ذوابة مضادة للمكروبات وبواسطة الإجلاب السريع للعدلات والخلايا الالتهابية الأخرى (الشكل 13-1). وهكذا فإن الوصول للحيز السنخي عادة ما يكون مقتصراً على الجزيئات المستنشقة شديدة الصغر (القطر أقل من 5 ميكرومتر) (انظر الشكل 4-3) والكائنات الحية أو المستضدات المحمولة عبر الدوران الرئوي. تُواجه الجزيئات والكائنات الحية التي تستطيع الوصول إلى الأسناخ آليات وقائية أخرى مثل بروتينات الفاعل بالسطح (Surfactant) ذو (الوظيفة المشابهة للمتممة) وبلاعم الأسناخ. وبلاعم الأسناخ مسؤولة عن هضم، قتل وتحطيم المواد الغريبة سواء كانت حية أو ميتة، وبالرغم من أن دورها في إزالة الكائنات الحية من السبيل التنفسي السفلي حيوي، فإن تفاعلها مع المواد الخاملة قد يسبب أحياناً ضرراً رئوياً. يمكن للخلايا السنخية العيوشة أن تتعافى بواسطة الغسل القصبي السنخي. تكون البلاعم حوالي 90٪ من الخلايا في سائل الغسل القصبي السنخي بينما تشكل اللمفاويات (والأغلب الخلايا التائية) حوالي 10٪. يزيد تدخين السجائر من المحصول الخلوي بمقدار 4-5 أضعاف وتشاهد البلاعم ممتلئة بالقطران والسيليكات. تزيد نسبة العدلات 10-20٪ في المدخنين مقارنة مع غير المدخنين 2-5٪ ويُفعّل عدد أكبر من الخلايا. يحتوي سائل الغسل القصبي السنخي الطافي تركيزاً مرتفعاً من الإيلاستاز (Elastase) المعتدلات الذي قد يلعب

دوراً في تخـريب الرئة المشـاهد في التـهـاب القـصـبـات المزمن والنفـاخ الرئوي (Emphysema).



(الشكل 13-1): الآليات الواقية غير النوعية في السبل الهوائية

تشاهد أيضاً مكونات مناعية نوعية للمستضدات في السبيل التنفسي، يشكل النسيج اللمفاني المرتبط بالقصبات (Bronchial-associated lymphoid tissue) جزءاً من جملة مناعية مخاطية شائعة (انظر الفصل 14). وبعكس النسيج اللمفاني المرتبط بالمعي، فإن النسيج المرتبط بالقصبات لا يشكل تركيبات منعزلة في الأشخاص الأصحاء ولكنه يتطور استجابة للعدوى المتكررة أو المستديمة أو للمثيرات المنبهة الأخرى المسببة للإصابات مثل التدخين. وفي ظل هذه الظروف يُنظَّم النسيج اللمفاني ضمن جريبات مكونة بشكل رئيسي من الخلايا البائية ولكن تشاهد مقرات متميزة من الخلايا التائية في محيط هذه الجريبات. إن الظهارية المغطية للنسيج اللمفاني المرتبط بالقصبات مجردة بشكل عام من الأهداب والخلايا

الكأسية، ولكنها تبدي نتوءات غشائية في التجويف كُيفت لاعتيان (Sampling) مستضدات انتقائية مثل نظيرتها في الأمعاء: الخلايا M (انظر الشكل 14). يتم نقل المستضدات إلى الجريب حيث تستطيع أن تنبه استجابة الخلايا التائية والبائية النوعية للمستضد. فيما بعد، تهاجر الخلايا البائية طليعة الجلوبولين المناعي A ضمن الأوعية اللمفية. تعاود الخلايا القصبية الحاملة الجلوبولين المناعي A الدوران عبر كل من المعى والرئتين مبعثرة الخلايا الحساسة للمستضد.

هناك أيضاً أعداد كبيرة من خلايا لمفاوية أقل تنظيماً في الرئة ضمن أوعيتها، في النسيج الخلالي و في الفراغ القصبي السنخي.

بالرغم من أنه يشاهد القليل من اللمفاويات نسبياً في المقاطع الروتينية، ولكن عندما يحسب عدد اللمفاويات للرئة كلها فإن هذا العدد قابل للمقارنة مع التجميعة الدموية الجائلة أي: حوالي $10 \times (10)^9$ من اللمفاويات.

توجد أيضاً الخلايا البلازمية المنتجة للجلوبولين المناعي E و G في السبيل القصبي، لا يُعرف السبب الفيزيولوجي لوجود خلايا الجلوبولين المناعي E في الرئة وقد يكون مجرد حادث تطوري لأن السبيل التنفسي مشتق من المِعى الأمامي وللجلوبولين المناعي E دور في طرد الطفيليات المعوية. وبينما لا تتضح الوظيفة الفيزيولوجية للجلوبولين المناعي E، فإنه يساهم في آليات فرط التحسس العاجل (النمط الأول) (انظر الفصل الرابع) المسؤول عن الربو الأرجي وحمى الكلأ (Hay fever).

تم إدراج الأمراض التنفسية تحت عناوين أربعة: العداوى، الأمراض الورامية الحبيبية، أمراض الرئة الخلالية والتهابات الأوعية. أما الأمراض التحسسية والتي تشكل أمراض السبل التنفسية المناعية الرئيسية فقد أدرجت في الفصل الرابع.

2-13 العداوى التنفسية:

إن العمليات المعدية ضمن السبيل التنفسي تصيب إما السبل الهوائية (مثل: التهاب الأنف، التهاب الجيوب، التهاب الحنجرة، التهاب القصبات) أو الأسناخ (التهاب الرئة) عادة، بالرغم من أن التهاب الرئة قد يتطور تالياً لعداوى السبل

الهوائية وخاصة السبل الهوائية الصغيرة (التهاب الرئة والقصبات).

تعكس أغلب عداوى السبل التنفسية التآثر بين المكروبات المفوعة (Virulent) وبين السبيل التنفسي السوي نسبياً، والذي تم التغلب على آلياته الواقية من قبل المكروب أو بعوامل إصابة أخرى مثل التدخين أو سوء التغذية. السبيل التنفسي أيضاً، على كل حال، هو المقر الأكثر شيوعاً لتطور العدوى في الأشخاص معوزي المناعة، ويجب التفكير بوجود نقص المناعة في كل المرضى الذين يتجلون بعدوى خطيرة، مستديمة،غير معتادة أو راجعة.

1-2-13 العدوى في الثوي المؤهل مناعياً (Immunocompetent)

إن السبل الهوائية هدف رئيسي للعداوى القيروسية (الجدول 13-1) والتي تتجلى بشكل رئيسي بالزكام (Common cold) الناجم عن العديد من القيروسات المختلفة. تتنسخ (Replicate) هذه القيروسات عادة بشكل أفضل في السبل الهوائية الأعلى الأكثر برودة من حرارة الجسم السوية، ومن المحتمل أن يتم التخلص من العدوى بشكل كبير بواسطة الخلايا التائية السامة للخلايا النوعية للقيروس.

(الجدول 13-1): العداوى التنفسية مصنفة حسب مقر وطرز العدوى

المقر	الكائن الحي	حدوث ونمط العدوى	العوامل المؤهبة
* السبيل التنفسي العلوي	قيروسي	شائع ـ الزكام	
	جرثومي	أقل شيوعاً ـ التهاب الجيوب	الضرر الفيزيائي العدوى القيروسية الخلل الوظيفي المناعي
* السبيل التنفسي السفلي	قيروسي	التهاب الرئة ـ نادر في البالغين التهاب القصيبات (Bronchiolitis) بسبب القيروس المخلوي التنفسي في الأطفال (Respiratory syncytial)	الخلل الوظيفي المناعي
	جرثومي	شائع	السن التدخين الخلل الوظيفي المناعي

أما عداوى السبل الهوائية الجرثومية فهي أقل شيوعاً وتحدث في الغالب كنتيجة لكبت الآليات الدفاعية الناجم عن عدوى ڤيروسية سابقة. إن الاستعداد العابر للعدوى في السبل الهوائية المحرض ببعض العداوى الڤيروسية لم يتم فهمه إلا بشكل جزئي ولكنه يتضمن عوامل فيزيائية مثل تثبيط وظيفة الأهداب وتضرر ظهارية السبل الهوائية (مثل النزلة الوافدة Influenza) مع آليات مناعية أكثر دقة مثل نقص تعبير جزيئات مركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) (الڤيروسات الغدانية Adenovirus) وتثبيط إنتاج السيتوكين (مثل: الحصبة تثبط إنتاج الإنترلوكين 12) والمثال الصارخ هو النزلة الوافدة أ التي قد تؤدي لالتهاب رئوي مخرب تسببه عادة المكورات العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus) في المرضى المضعفين، وعلى كل فإن أكثر أسباب التهاب الرئة أهمية في الثوي المؤهل مناعياً جرثومية (الجدول 13-1).

التهاب الرئة الجرثومي مشكلة شائعة. فهو يسهم بنسبة تصل لغاية 10٪ من حالات إدخال المستشفى في الدول المتطورة ويسبب نسبة وفيات جديرة بالاعتبار. يسبب التهاب الرئة في المملكة المتحدة وفيات بقدر عشر أضعاف ما تسببه كل الأمراض المعدية مجتمعة. وبينما تحدث أكثر هذه الوفيات كحدث نهائي في المرضى المضعفين، فإن بعض الأطفال والبالغين الأصحاء سابقاً يتوفون أيضاً بسبب التهاب الرئة برغم العلاج بالمضادات الحيوية الذي يبدو مناسباً. تشاهد العقابيل الأكثر تخريباً لالتهاب الرئة في البلدان النامية. يتوفى كل سنة حوالي 5 مليون طفل بسبب التهاب الرئة قبل أن يبلغوا سن الخمس سنوات، وفي بلدان أمريكا الجنوبية على سبيل المثال تكون وفيات الأطفال من التهاب الرئة والنزلة الوافدة ما يقارب ثلاثين ضعف مثيلتها في الولايات المتحدة الأمريكية. تساهم العداوى بالمكورات الرئوية في أغلب حالات التهاب الرئة الجرثومية وتسبب معدل وفيات 6-30٪.

(الحالة 13-1) التهاب الرئة وابيضاض الدم اللمفاوي المزمن:

أُدخل رجل يبلغ من العمر خمسة وستين عاماً المستشفى لإصابته بالتهاب رئوي ثنائي الجانب في الفص السفلي. كان المريض يشعر بالإنهاك لمدة ستة أشهر وفقد 3 كيلوجرام من وزنه، لم يكن مدخناً لكنه كان يبدو مصاباً بفقر الدم إكلينيكياً بدون وجود تعجر الأصابع، تضخم العقد اللمفية أو ضخامة الطحال.

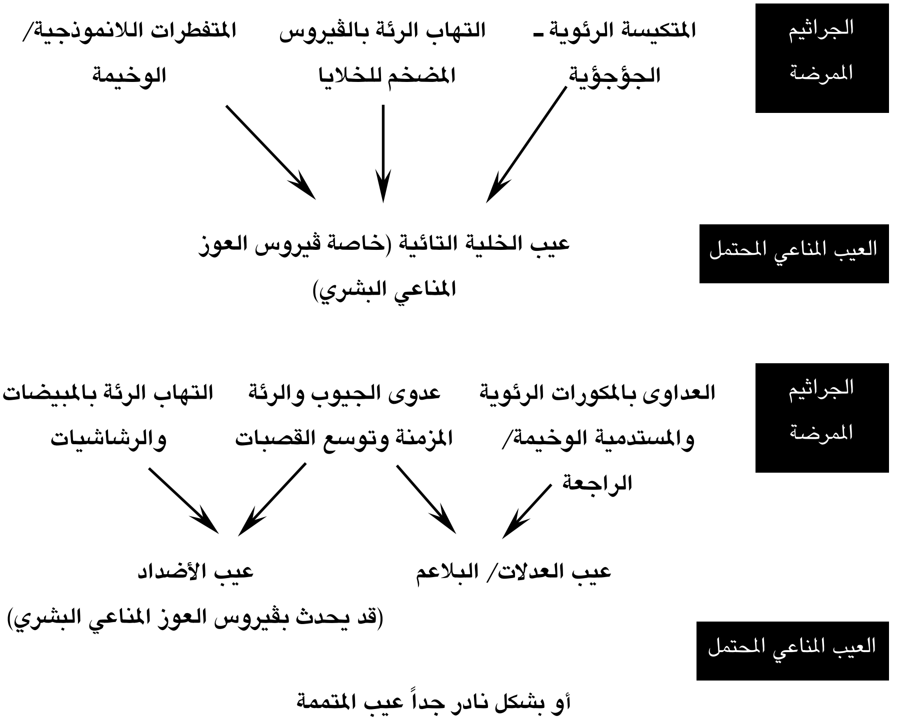
لدى إجراء الاستقصاءات كان الهيموجلوبين منخفضاً (92جرام/لتر) مع ارتفاع سرعة التثفل (84 مم/ساعة). كان تعداد الكريات البيضاء مرتفعاً جداً ($98 \times (10)^9$ لتر) و 95٪ من هذه الكريات كانت لمفاوية. كان تعداد الصفيحات سوياً. كانت الجلوبولينات المناعية في المصل منخفضة كلها: الجلوبولين المناعي G كان (3.2جرام/لتر) (المدى السوي 7.2-18) الجلوبولين المناعي A.

(0.6 جرام/لتر) (المدى السوي 0.8-5)، والجلوبولين المناعي M (0.3 جرام/لتر) (المدى السوي 0.5-2) لم تشاهد أشرطة بارابروتينية.

كان التشخيص المبدئي التهاب الرئة كمضاعفة لابيضاض الدم اللمفاوي المزمن وأثبت التشخيص بواسطة دراسات الواصمات (Marker) التي أظهرت أن 98٪ من اللمفاويات المحيطية كانت خلايا بائية أحادية النسيلة (انظر الفصل السادس).

أظهرت زروع البلغم نمو *المستدمية النزلية (Haemophilus influenzae)*.

تسببت المعالجة بالأموكسيسيللين (Amoxycillin) في الزوال السريع لالتهاب الرئة، ولكن بسبب تعداد اللمفاويات المرتفع وفقر الدم البسيط لديه تم البدء بالمعالجة بالكلورأمبوسيل (Chlorambucil) للسيطرة على التكاثر اللمفي. خلا مصل المريض من الأضداد القابلة للكشف وفشل في إنتاج أضداد الجلوبولين المناعي G للمكورات الرئوية عند التمنيع، بالإضافة إلى أن كل الصفوف الرئيسية الثلاثة من الجلوبولينات المناعية كانت منخفضة. بُدء بإعطاء المعالجة المعيضة الوقائية بالجلوبولين المناعي G بجرعة 0.4 جرام/كيلوجرام من وزن الجسم شهرياً.



(الشكل 13-2): طرازات العداوى التنفسية المترافقة مع حالات عوز مناعي نوعية

13-2-2 العدوى في الثوي منقوص المناعة (Immunocompromised)

إن العداوى الخطيرة أو الراجعة لا تعكس دائماً اضطراب المناعة (الجدول 13-2)، فشذوذ البيئة المخاطية في التليف الكيسي (Cystic fibrosis) سبب مؤهب فعال للعدوى، وكذلك الانسداد القصبي بسبب عوامل تتراوح من الأورام إلى الانسداد بالمخاط.يؤدي الالتهاب القصبي الراجع الناجم عن أسباب عديدة وخاصة عندما يترافق بالانسداد إلى تطور التوسع القصبي وهو توسع وتضرر القصبات الذي يؤهب بدوره لعداوى أخرى وبذلك يضخم و يديم العملية. على كل حال هناك عداوى أو أنماط من العداوى معينة يجب أن تقود دائماً إلى التفكير بوجود عوز مناعي مستبطن (الشكل 13-2). وبعض هذه العداوى (مثل التهاب الرئة بالمتكيسة

الرئوية (*Pneumocystis carinii* pneumonia) تترافق دائماً عملياً بعوز مناعي مستبطن، بينما تترافق عدوى الجيوب و الرئة المزمنة بعوز الأضداد في 5٪ من الحالات. وبرغم ذلك فإن الطبيعة القابلة للمعالجة بشكل كبير للعديد من حالات العوز المناعي (خاصة عوز الأضداد) تحتم إجراء الاستقصاءات.

في البالغين تكون الأسباب الثانوية للعوز المناعي أكثر شيوعاً من الأسباب الأولية، ويجب نفيها أولاً (انظر الفصل الثالث). قد ينجم المرض الالتهابي الرئوي المخاتل المتصف بالسعال الجاف، ضيق النفس والحمى عن المتكيسة الرئوية الجؤجؤية، الڤيروس المضخم للخلايا أو المتفطرات اللانموذجية. ويجب أن يعزز من احتمال وجود متلازمة عوز المناعة المكتسب ـ الإيدز (AIDS) (انظر الفصل الثالث). إن العداوى الانتهازية (Opportunistic) الڤيروسية، الفطرية وبالأوالي شائعة في مرضى متلازمة عوز المناعة المكتسب أو عيوب المناعة المتوسطة خلوياً الناجمة عن المعالجة الدوائية ولكنهم يعانون أيضاً من العداوى الجرثومية الشائعة (الجدول 13-3). يعاني المصابون بمتلازمة عوز المناعة المكتسب بشكل متواتر من عداوى متعددة المكروبات في نفس الوقت.

(الجدول 13-2): أسباب هامة غير مناعية للعداوى الراجعة أو الوخيمة

* **انسداد السبل الهوائية:**
ـ الورم.
ـ الجسم الغريب (مثل: الفول السوداني في الأطفال).
ـ التهابي / تليفي (مثل: التدرن).
* **خلل الوظيفة المخاطية الهدبية:**
ـ التليف الكيسي (شذوذ المخاط).
ـ خلل الحركة الهدبية (العيب الجيني في بروتينات الأهداب).
ـ الحؤول الحرشفي (Squamous metaplasia) (بسبب التدخين).

13-3 الأمراض الورامية الحبيبية:

مجموعة متغايرة المنشأ من الاضطرابات ذات اختلاف في: السببيات، التظاهرات الإكلينيكية، المظاهر الهيستولوجية والاستجابات للمعالجة.

(الجدول 13-3): التظاهرات الرئوية الرئيسية في متلازمة عوز المناعة المكتسب

* **العداوى الانتهازية:** المتكيسة الرئوية الجؤجؤية ـ المتفطرات ـ الڤيروس المضخم للخلايا.
* **العداوى غير الانتهازية:** التهاب الرئة بالمكورات العقدية ـ المستدمية النزلية.
* **الاضطرابات غير المعدية:** ساركومة كابوزي (Kaposi's sarcoma) ـ اللمفومة ـ التهاب الرئة الخلالي اللمفاوي.

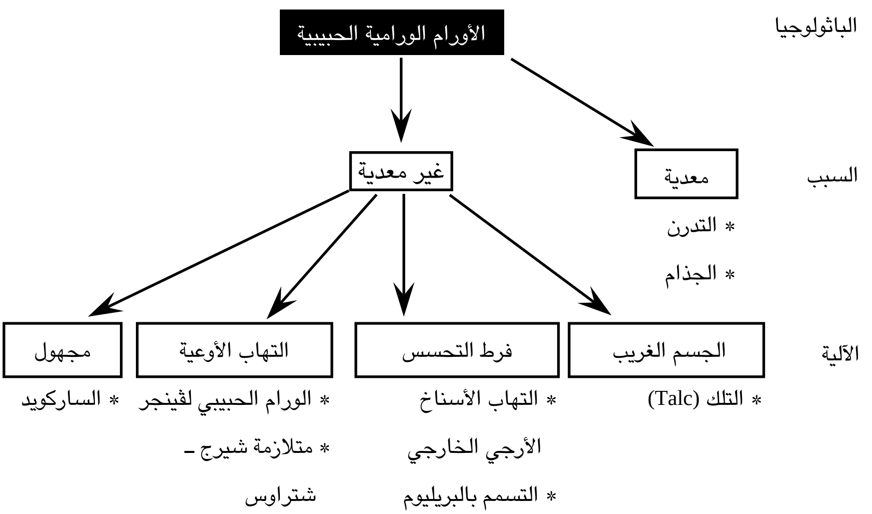
13-3-1 تشكل الورم الحبيبي:

الورم الحبيبي بنية هيستولوجية كونت بشكل كبير من البلاعم التي تمايزت إلى خلايا شبيهة الظهارية (Epithelioid) وغالباً ما تلتحم أيضاً لتشكل خلايا عملاقة عديدة النويات. يتشكل الورم الحبيبي بوجود مستضد أو مادة غريبة لا يمكن تحطيمها أو التخلص منها بسهولة ويمكن اعتبارها كآلية لاحتواء ومن المحتمل تدمير ذلك المستضد أو الجسم الغريب. يترافق تشكيل الورم الحبيبي بشكل متواتر مع ازدياد ترسب النسيج الليفي وهذا التليف هو المظهر الأكثر إشكالاً في الأمراض الورامية الحبيبية على الغالب. يمكن للأمراض الورامية الحبيبية أن تكون معدية أو غير معدية (الشكل 13-3).

يكتنف السبيل المناعي الأكثر أهمية المؤدي لتشكيل الورم الحبيبي تفعيل البلاعم المعتمد على الخلية التائية +CD4 (فرط التحسس من النمط الرابع) عبر سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) مثل الإنترفيرون جاما. يبدو أن

العملية تُدعم وتدوم بواسطة سيتوكينات أخرى و بخاصة عامل نخر الورم ألفا المنتج من كلا الخلايا التائية و البلاعم نفسها (الشكل 13-4) تنتج الخلايا شبيهة الظهارية أيضاً سيتوكينات مولدة للألياف مثل عامل النمو المحول بيتا (Transforming growth factor β) وتستطيع أن تخلّق الشكل الفعال من الڤيتامين D من طلائعه غير الفعالة. يلعب الڤيتامين D النشط دوراً مهماً في إثارة تمايز البلاعم ضمن الورم الحبيبي. في بعض الاضطرابات الورامية الحبيبية يمكن أن يتم إنتاج كميات من ڤيتامين D النشط بما يكفي لأن يسبب فرط كالسيوم الدم.

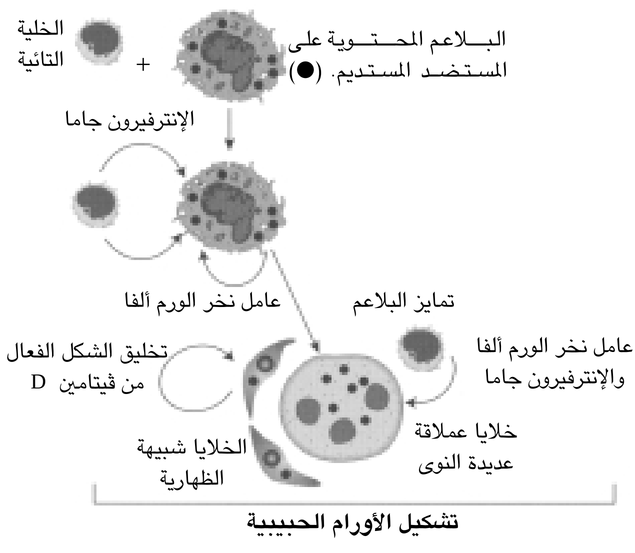
تتشكل الأورام الحبيبية أيضاً في بعض الأمراض التي يسيطر فيها إنتاج السيتوكينات من نمط الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) مثل داء البلهارسيات (Schistosomiasis) ومتلازمة شيرج ـ شتراوس (Churg-Strauss) مع أن الآلية في هذه الاضطرابات أقل وضوحاً.



(الشكل 13-3): تصنيف أمراض الرئة الورامية الحبيبية

(الحالة 13-2) التدرن الرئوي:

تظاهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 23 سنة بتاريخ يعود إلى أربعة أسابيع مضت من السعال، ضيق النفس والدعث. مع فقد أربعة كيلوجرامات من الوزن؛ ولكن بدون تاريخ مرضي من التعرق الليلي أو نفث الدم . كان المريض قد عاد من إجازة في باكستان قبل شهرين. لدى الفحص كان المريض محموماً بشكل بسيط (37.8° م) بدون وجود فقر دم أو تعجر (Clubbing). كان من الممكن سماع فراقع (Crepetations) فوق القمتين الرئويتين ولم يكن هناك علامات فيزيائية أخرى. كان الهيموجلوبين وتعداد الكريات البيضاء سويين لكن البروتين التفاعلي Cكان (231 مليجرام /لتر)، أظهرت أشعة الصدر السينية ظلالاً ثنائية الجانب في الفصوص العلوية والمتوسطة بدون وجود ضخامة سرية. وجد أن البلغم يحتوي على العصيات المقاومة للحمض (Acid-fast bacilli) ومن ثم تم زرع المتفطرة السلية. كان اختبار مانتو (Mantoux) إيجابياً بشدة. تم وضع تشخيص التدرن الرئوي وعولج المريض بالأيزونيازيد (Isoniazid) والريفامبيسين (Rifampicin) لمدة ستة أشهر بالإضافة إلى البيرازيناميد (Pyrazinamide) في الشهرين الأولين. سمح للمريض بالذهاب إلى المنزل أثناء العلاج الكيماوي عندما أصبح البلغم سلبياً بفحص اللطاخة المباشر. أما الآن فقد تحسنت أشعة الصدر لديه كثيراً.



(الشكل 13-4):
آليات تشكل الورم الحبيبي المعتمد على الخلايا التائية

13-3-2 التدرن (Tuberculosis;TB):

التـأثيـر الكلي للعـدوى بالمتـفطرة السليـة هائـل.. حـوالي ثلث سكان العـالم مـعديين بعصـيـة التـدرن ويموت ثلاثة مـلايين شـخص كل عـام بسـبب عـواقب هذه العدوى. ويكون الجـزء الأكبـر من هذا العبء المرضـي ضـمن العـالم النامـي. التدرن مرض تتم قيادته من قبل الفقر ونقص التغذية. إن الكبت المناعي المترافق مع عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري قد انضم إلى عوامل الاختطار القديمة تلك لكي يزيد من حـدوث التدرن عـبـر الأمم الناميـة (الجدول 13-4). إن تأثيـر التـدرن في أوروبا الغربية وأمريكا الشمالية بسيط بالمقارنة وقد انخفض بشكل ملحوظ في السنوات الخمسـين الأخيرة، وعلى كل حال وحتى في العالم الغربي،فإن هذا الميل للانـخفاض بالنسبة لعدد حالات التدرن قد توقف وبدأ بالارتفاع في العديد من الأماكن، وهذا تال لاشتراك عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري، ازدياد تنقل السكان عبر العالم وازدياد الفـقـر حـتى في أغنى الأمم. يجب عـدم نسـيـان العـوامل الأخـرى الكابتـة للمناعة و خـاصـة نقص التـغذية والتـأثيـرات الكابتة للمناعـة للعداوى الأخـرى مثل الحـصبـة. قـد يكون عـوز الڤيـتـامين D (بسـبب القـوت أو نقص التـعـرض لأشـعـة الشـمس) عامـلاً مسـاعداً هاماً يعكس الدور التنظيمي لهذا الفيتامين ضـمن الأورام الحبيبية. قد تلعب العوامل الجينية دوراً ملحوظاً في تحديد نتيجة التعرض للمتفطرة السلية، وكذلك فإن شدة التعرض للمكروب مهمة أيضاً، فمستويات التعرض المرتفعة قد تتغلب حتى على الاستجابات المناعية القوية.

(الجدول 13-4): عوامل الاختطار لنشوء التدرن

1- الفقر وسوء التغذية.
2- التماس الوثيق مع مرضى مصابين بالعدوى الفعالة.
3- الكبت المناعي (خصوصاً عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري)
4- الإقامة الطويلة في بلدان ذات الانتشار الكثيف للتدرن.
5- التأهب الجيني.

المتفطرة السلية جرثوم بطيء النمو ذو جدار خلوي شمعي خامل. لا ينتج سموماً ويسبب المرض فقط بتنبيه آليات الدفاع المناعية في الجسم مقترنة مع ازدياد معند في العدد، يلتقط المكروب بسرعة من قبل البلاعم لدى دخوله الجسم. وبعد ذلك تتطور استجابة مناعية سريعة من طرز الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) تؤدي لتشكيل الورم الحبيبي في منطقة ما من الرئة والعقدة اللمفية التي تنزح إليها. وهذا يحتوي المكروب ويتخلص منه بشكل فعال. في نسبة أقل لا تزال استجابة الخلية التائية سريعة ولكنها أقل فعالية وتحتوي الاستجابة الورامية الحبيبية المكروب بشكل جزئي. تتطور منطقة من الالتهاب الورامي الحبيبي الموضع ولكن المترقي والذي يتوسع ببطء و يتكهف غالباً بسبب عملية نخرية تعرف بالتجبن (Caseation) وهي نموذجية للأورام الحبيبية الدرنية، والتي تشوه التراكيب المحيطة بسبب التليف.

إذا كانت استجابة الخلايا التائية معيبة أو منحرفة نحو طرز الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) عندها يتكاثر المكروب بحرية في البلاعم ويتطور المرض المنتشر والذي يدعى التدرن الدخني (Miliary tuberculosis) حيث تكتنف أعضاء عديدة بتجمعات صغيرة من البلاعم المحشوة بالمتفطرات مع بينات جزئية على تشكيل الأورام الحبيبية، يترافق ذلك مع تردي الصحة المجموعي الملحوظ بسبب إطلاق السيتوكينات من البلاعم. يتم التحكم بإطلاق السيتوكينات جزئياً باستجابة الخلية التائية غير الفعالة وجزئياً بالتأثير المباشر لجدار الخلية المتفطرة على البلاعم.

إن التدابير الصحية العامة الرئيسية التي تنقص من تأثير التدرن هي تحسين القوت وظروف المعيشة وحديثاً السيطرة على عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري. إن التمنيع الوقائي بالشكل المضعف من المتفطرات عصية كالميت ـ جيران (Bacille Calmette-Guérin; BCG) له دور ملحوظ ولكنه أقل أهمية في السيطرة على المرض، وهو قيم بشكل خاص في حماية المجموعات ذات الاختطار المرتفع مثل العاملين في المستشفيات والمخالطين لمرضى التدرن. يمكن إثبات وجود استجابة الخلية التائية للمتفطرة السلية إكلينيكياً بواسطة حقن مستضد المتفطرة في الأدمة ثم تقييم التفاعل الجلدي الآجل بعد 48-72 ساعة (أسس اختباري هيف ومانتو). وهذا مفيد في تقييم المناعة السابقة قبل التمنيع وقد يكون مؤشراً تشخيصياً مساعداً في المرض الفعال أيضاً.

(الحالة 13-3) الساركويد (Sarcidosis):

شكا رجل يبلغ من العمر 36 عاماً من ضيق النفس أثناء التمرين في الأشهر الستة الأخيرة بالإضافة إلى ضيق بالصدر وتيبس المفاصل بدون وجود مشاكل جلدية أو عينية. لم يكن هناك تاريخ عائلي لمرض صدري ولم يسافر قط خارج البلاد. تم تمنيع المريض بعصية كالميت ـ جيران عندما كان طفلاً في المدرسة. لدى الفحص لم يكن هناك تعجر ولا علامات صدرية شاذة. أظهرت الاستقصاءات سواء الهيموجلوبين (143 جرام/لتر)، تعداد الكريات البيضاء $4.4 \times (10)^9$ لتر والتفريقي (اللمفاويات 27٪، العدلات 70٪)، وارتفاع بسيط في البروتين التفاعلي C (23 مليجرام/لتر). البروفيل الكيماوي الحيوي في المصل كان سوياً بما في ذلك كالسيوم المصل. أظهرت أشعة الصدر ظلالاً شعاعية ناعمة منتشرة وبشكل مسيطر في المناطق الوسطى، بالإضافة إلى تضخم العقد اللمفية ثنائي الجانب في السرتين. كانت اختبارات وظيفة الرئتين سوية واختبار مانتو سلبياً. وضع التشخيص الإكلينيكي للساركويد، وبسبب وجود ارتشاحات رئوية في أشعة الصدر، عولج بالكورتيكوستيرويدات مع استجابة جيدة.

13-3-3 الساركويد (Sarcoidosis):

الساركويد اضطراب ورمي حبيبي يصيب العديد من الأجهزة، أكثر شيوعاً في البالغين الشباب من كلا الجنسين وهو غير شائع بعد عمر الأربعين.

من الناحية الإكلينيكية هناك نمطين (الجدول 13-5) الساركويد الحاد، والساركويد مخاتل الحدوث. إن تضخم العقد اللمفية السرية ثنائي الجانب لا أعراضي عادة وقد يكتشف صدفة في أشعة الصدر. يتجلى الساركويد الحاد بالحمامى العقدة مع أو بدون آلام مفصلية وهذا الشكل شائع بشكل خاص في اسكندنافيا وشائع في المملكة المتحدة، وعلى كل فان أغلب المرضى يكون الداء لديهم أكثر مخاتلة وهذا الشكل أكثر شيوعاً بعشر مرات في سكان الكاريبي من أصل أفريقي من أغلب باقي المجموعات الإثنية (Ethnic).

يعتمد تشخيص الساركويد على الصورة الإكلينيكية والشعاعية وعلى الفحص الهيستولوجي لأي آفة يمكن الحصول على خزعة منها. من الناحية التاريخية كان اختبار كفايم (Kveim) يستعمل لإثبات تشخيص الساركويد، وفي

هذا الاختبار، يحقن مقدار ضئيل من مستضد كفايم (مشتق من النسيج الطحالي لمرضى الساركويد) ضمن الأدمة ثم تؤخذ خزعة من مقر الحقن بعد ستة أسابيع حيث تشاهد تغيرات ورامية حبيبية نموذجية. نادراً ما يتم إجراء هذا الاختبار حالياً بسبب الشكوك حول سلامة حقن النسيج البشري في المرضى.

التدرن هام في التشخيص التفريقي للساركويد، إن اختبار مانتو أو هيف يكون سلبياً دائماً تقريباً في الساركويد الفعال بشكل يدعو للعجب حتى في الأشخاص المعروفين بإيجابية الاختبار لديهم سابقاً ومن ثم يصبح إيجابياً ثانية عندما يدخل الساركويد طور الهدأة أو يعالج. لا يعرف الأساس المناعي لهذه الظاهرة ولكن يمكن مشاهدة استعطال (Anergy) جلدي مماثل خلال المراحل الفعالة لأمراض مناعية أخرى مثل التهاب المفصل الروماتويدي.

(الجدول 13-5): الاكتناف المجموعي في الساركويد (مع نسبة الحدوث في كل مجموعة من المرضى)

* **الساركويد الحاد: الحمى**
الدعث
آلام المفاصل
التهاب القزحية
الحمامى العقدة
العقد اللمفية ثنائية الجانب في أشعة الصدر 100٪
الرشيحات الرئوية بالأشعة
* **الساركويد المخاتل: ضيق النفس بسبب التهاب الأسناخ**
ضخامة العقد اللمفية ـ شائع
الاكتناف الكبدي ـ غالباً دون إكلينيكي 20-85٪
فرط كالسيوم البول/ فرط كالسيوم الدم 10-50٪
التهاب العنبية الأمامي 10-53٪
آفات جلدية – لويحات – حمامى عقدة 10٪
رشيحات رئوية في أشعة الصدر: في المراحل المتأخرة يظهر التليف فقط
عقد لمفية ثنائية الجانب (غير شائع)
الساركويد العصبي

إن الاختبارات المختبرية الأخرى قليلة القيمة في التشخيص أو التنبؤ بالتطور المرضي بالرغم من أنه من المهم نفي وجود فرط كالسيوم الدم التالي لتخليق الڤيتامين D الغير مسيطر عليه. من الناحية الهيستولوجية لا تختلف الأورام الحبيبية في الساركويد عن الأورام الحبيبية في العديد من الأمراض الأخرى. تشاهد الخلايا شبيهة الظهارية والعملاقة بشكل بؤري مع بينات قليلة أو معدومة على النخر، قد تصبح الآفات المستديمة متليفة وغير قابلة للعكس.

تتوافق الباثولوجيا المناعية للساركويد مع استجابة الخلية التائية لمستضد مستديم مجهول، هناك غالباً بينات على تفعيل الخلية البائية مع ازدياد متعدد النسائل في إنتاج الجلوبولينات المناعية. يبدو أن الساركويد يحدث في مختلف الخلفيات الجينية بدون ارتباط واضح مع مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) HLA. وعلى كل حال، ففي المصابين بالساركويد الذين يمتلكون المستضد HLA DR3 فهناك بينات على استعمال محدود جداً لمستقبلات مستضد الخلية التائية، مما يتماشى مع الاستجابة لمستضد نوعي لا يزال غامض الطبيعة.إن التماثلات بين الساركويد والتدرن أدت للتخمين بأن الساركويد ينجم عن شكل ما من المتفطرات، لكن لم يتم العثور على دليل راسخ لدعم ذلك.

يمكن أن يسبب استنشاق غبار البيريليوم (Beryllium) مرضاً رئوياً (التسمم بالبيريليوم) مماثلاً من الناحية الهيستولوجية للساركويد، يترافق التسمم بالبيريليوم بشكل قوي مع امتلاك حمض أميني معين (جلوتامات Glutamate) في الموقع 69 من السلسلة بيتا من HLA-DP. يستقر هذا الحمض الأميني ضمن الأخدود الرابط للمستضد وقد يؤثر على ربط أيونات البيريليوم التي من المحتمل أن تتعقد بواسطة ببتيد ذاتي. لا توجد بينات تدل على أن الساركويد ينجم عن التعرض للبيريليوم ولكن البيريليوم يقدم مثالاً تعليمياً كيف يمكن للمرض الورامي الحبيبي أن يتطور استجابة لمستضد خامل بسيط بدون استدعاء عملية عدوائية.

يعتمد مآل الساركويد على تطور الأورام الحبيبية في الأعضاء الحيوية أو عدمه. المآل ممتاز بعد المعالجة فيمن يتجلى المرض لديهم بشكل حاد ويتعافى 90٪ منهم خلال ثلاثة أشهر، بالرغم من أن التغيرات الشعاعية في أشعة الصدر قد تستغرق ثلاثة أشهر لكي تزول. أما الساركويد ذو الحدوث المخاتل (Insideous) فيمكن أن يتطور إلى الساركويد المتعمم، و الذين يتجلى المرض لديهم بضيق نفس جهدي أو سعال غير منتج يكون المآل لديهم أفضل من الحالات اللاأعراضية لأنهم

يتلقون علاجاً. يموت حوالي 5٪ من مرضى الساركويد بسبب المرض.

تعتمد المعالجة على وخامة المرض، يتحسن العديد من المرضى بشكل عفوي ولكن الذين تظهر لديهم رشيحات رئوية وعلامات الورام الحبيبي في الأعضاء الحيوية مثل الجملة العصبية أو الرئة يجب أن يعالجوا بالستيرويد. تصحح الكورتيكوستيرويدات أيضاً فرط كالسيوم الدم.

4-13 أمراض الرئة الخلالية:

هناك أسباب عديدة للالتهاب غير العدوائي للفراغات الهوائية والنسيج الضام للرئة والتي يمكن تصنيفها تحت المسمى العام أمراض الرئة الخلالية (Interstitial) أو أمراض الرئة المتنية (Parenchymal) (الجدول 13-6) يملك العديد من هذه الاضطرابات مساهمة مناعية قوية في إمراضها. وبالرغم من أن هذا التصنيف يستثني العداوى النوعية عادة فإن العداوى تستطيع أن تحاكي وأن تكون مضاعفة لأمراض الرئة الخلالية ويجب أن تعتبر جزءاً من التشخيص التفريقي.

(الحالة 13-4) داء الرشاشيات القصبي الرئوي الأرجي (Allergic bronchopulmonary aspergillosis):

تظاهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 54 عاماً بتاريخ مرضي يعود إلى خمسة سنين مضت من سعال منتج لقشع مخاطي قيحي. وفي عدة مرات كان السعال ينتج سدادات من المخاط. لم تثبت الأنظمة العلاجية بالمضادات الحيوية فعاليتها. عانت المريضة من الربو خلال السنوات العشرين الأخيرة ولديها ابنة تعاني من الربو. لدى الفحص كان من الممكن سماع القليل من الفراقع في المنطقة الإبطية اليسرى لكن أشعة الصدر كانت سوية بشكل واضح، كان لدى المريضة كثرة اليوزينيات في الدم 1.05 $(10)^9$/لتر (السوي 0.4 x $(10)^9$/ لتر). كان الجلوبولين المناعي E الكلي في المصل 325 وحدة دولية/مللتر (السوي < 125 وحدة دولية/مللتر). أظهرت الاختبارات الجلدية فرط تحسس عاجل (النمط الأول) لفراء القطط، طلع العشب و الرشاشية الدخنية *(Asprgillus fumigatus)*. احتوى المصل لديها أيضاً على أضداد مرسبة (مرسبات Presipitins) لهذا القالب. لدى إجراء التنظير القصبي كانت القصبة اللسينية (lingular) اليسرى مسدودة بمخاط ذهبي متشبث (Tenacious). رُشف المخاط وأُرسل لإجراء الزرع الجرثومي الذي أظهر لاحقاً نمو الرشاشية الدخنية. عولج داء الرشاشيات القصبي الرئوي الأرجي لديها بالغسل القصبي والكورتيكوستيرويدات الفموية لمدة عشرة أيام. وفيما بعد ظلت المريضة بدون أعراض باستعمال منشقة (Inhaler) ستيرويدية منخفضة الجرعة ومضاد الفطور اتراكونازول (Itraconazol) فصل الأبواغ (سبتمبر – ديسمبر).

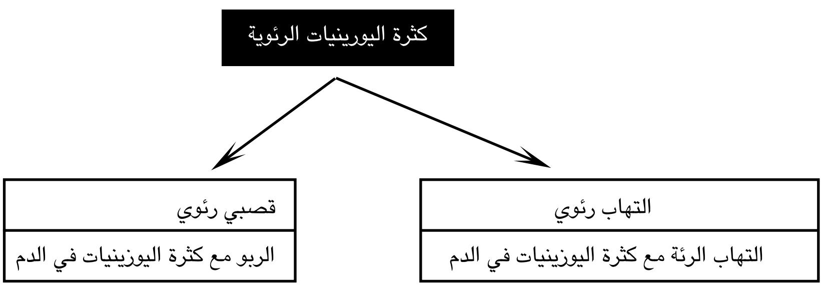
13-4-1 كثرة اليوزينيات الرئوية (Pulmonary eosinophilia):

مجوعة من الاضطرابات المتميزة بباثولوجيا رئوية (تظهر بشكل ظلال سريعة الزوال على أشعة الصدر) وكثرة اليوزينيات في الدم (< $0.4 \times (10)^9$ لتر)، و يمكن تقسيم هذه المجموعة أبعد من ذلك إلى نمط قصبي رئوي وآخر التهابي رئوي (Pneumonic) (لشكل 13-5) يكون النمط القصبي الرئوي من كثرة اليوزينيات ناجماً بشكل شائع عن العدوى بالرشاشية الدخنية في مرضى الربو القصبي أما النمط الالتهابي الرئوي الذي يتكون من التهاب رئة وكثرة اليوزينيات في الدم فله أسباب عديدة.

(الجدول 13-6): الأسباب الرئيسية لمرض الرئة الخلالي والتليف الرئوي

* أمراض النسيج الضام:	التهاب المفصل الروماتويدي التصلب المجموعي
* الغبار الخامل:	داء الأسبست Asbestosis السحار السيليسي Silicosis
* فرط التحسس لمستضدات مستنشقة معروفة:	التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي التسمم بالبيريلليوم
* فرط التحسس الدوائي/ السمية الدوائية	الأدوية السامة للخلايا (مثل: بليوميسين Bleomycin) التسمم بالباراكوات (Baraquat) الأدوية التي تترافق مع التهاب الرئة باليوزينيات (مثل: نتروفورانتوين Nitrofurantoin)
* كثرة اليوزينيات الرئوية	
* الأمراض الورامية الحبيبية	الساركويد التدرن
* التهاب الأسناخ المليف مجهول السبب/التليف الرئوي الذاتي	

داء الرشاشيات القصبي الرئوي الأرجي (ABPA): يحدث بشكل نمطي في الربو المزمن، تنتش أبواغ الرشاشية الدخنية المستنشقة وتنمو في القصبات وتتصرف كمنبه مستمنع خاص غير ذواب يحرض إنتاج الأضداد النوعية وإطلاق الإنترلوكينات المعتمد على الخلية التائية، هذا يجلب اليوزينيات إلى السبل الهوائية والأسناخ المجاورة لتسبب تكثفاً. تتميز الهجمات باشتدادات من السعال مع إنتاج اسطوانات ضخمة محكمة التشكيل. قد تكون هناك مناطق من الانخماص الرئوي والتوسع القصبي بسبب انسداد القصبات بالاسطوانات. تحتوي الاسطوانة النموذجية مخاطاً متخن (Inpissated) مع خيوط فطرية على الغالب. إن إنتاج الاسطوانات الفطرية مشخص. وفي حال غياب الاسطوانات على أية حال، فإن الاختبار الجلدي بمستضد الرشاشية يظهر استجابات عاجلة (من النمط الأول) وآجلة (من النمط الثالث) في 90٪ من الحالات ويمكن كشف أضداد الرشاشية المرسبة في المصل كما في (الحالة 13-4).



* طفيليات: الدودة المسودة (Nematodes) المكروفلارية (Microfilariae)
* فطريات: الرشاشية
* أدوية: بوسلفان (Busulphan)
* عوامل سامة: الراتنجات الإيبوكسية (Epoxy resins)
متلازمة زيت السبانخ السام
متلازمة كثرة اليوزينيات ـ الآلام العضلية المثارة بـ: ل ـ تربتوفان
* التهاب الأوعية: متلازمة شيرج ـ شتراوس
*مجهول

* الرشاشية الدخنية
* أسباب مجهولة

(الشكل 13-5): تصنيف وأسباب كثرة اليوزينيات الرئوية

هدف المعالجة هو إزالة هذه السدادات، إذا لم يتم تقشع هذه السدادات يجب إجراء التنظير القصبي (Bronchoscopy) لإزالتها لأن الاسطوانات المتبقية تتسبب في حدوث التوسع القصبي، قد تكون هناك حاجة للستيرويدات المجموعية لكبت الاستجابة المناعية الباثولوجية للرشاشية الدخنية حيث ينجم عن ذلك انجلاء الظلال السريع و نقص معدل النكسة، وتبقى المعالجة المضادة للفطور مثار جدل على المدى الطويل.

كثرة اليوزينيات الالتهابية الرئوية التي لاتترافق مع الربو ذات حدوث تدريجي وتتميز بالإنهاك، السعال الليلي، ضيق التنفس والظلال في أشعة الصدر. وبسبب هذا البدء المخاتل، فإن العديد من الحالات لا تقدم لغاية حدوث التليف الرئوي غير القابل للعكس. هناك أسباب متعددة ولكن العديد من الحالات تنجم عن الفطريات والطفيليات (الشكل 13-5). يرتفع مستوى الجلوبولين المناعي E في المصل في المصابين بالتهاب الرئة مع كثرة اليوزينيات الطفيلي المنشأ. وقد توجد الأضداد المرسبة للرشاشية الدخنية في الحالات الناجمة عن هذا الفطر. لا يفهم الإمراض بشكل جيد لكن البروتينات السامة للخلايا الخاصة باليوزينيات والموجهة بشكل سوي ضد الطفيليات يمكن أن تسبب الضرر أيضاً لأنسجة الثوي حيثما كان هناك ارتشاح مستديم باليوزينيات. تعتمد المعالجة على السبب.

في متلازمة فرط اليوزينية (Hyper-eosinophilic) النادرة يبدو أن السيطرة تُفقد على ارتشاح اليوزينيات في النسج ويحدث بدون وجود ما يدل على التهاب أو أرج سابق. يصاب الرجال بعمر 20-50 سنة بشكل سائد وأغلب ما يظهر التضرر النسيجي في القلب (مسبباً اعتلال العضلة القلبية) و في الجملة العصبية المركزية. يكون التكاثر اليوزيني عادة متعدد النسائل، بالرغم من إن ابيضاض الدم اليوزيني قد يحدث أحياناً. في بعض الحالات قد يسبب التكاثر النسيلي للخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) فرط اليوزينيات.

(الحالة 13-5) التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي ـ رئة المزارع (Farmer's lung):

أُدخل مزارع يبلغ من العمر ستة وثلاثين عاماً المستشفى كحالة طارئة بسبب شكايته من صداع، حمى، ضيق نفس، سعال غير منتج وآلام عضلية. ظهرت هذه الأعراض بشكل مفاجئ بدون وجود أية مظاهر لعدوى السبيل التنفسي العلوي، بالرغم من شكايته من أعراض مشابهة قبل ثلاثة أسابيع وعولج لأجلها بالمضادات الحيوية. لدى الفحص كان هناك تسرع في القلب/120 دقيقة، الحرارة 38°م وفراقع واسعة الانتشار ثنائية الجانب. أظهرت أشعة الصدر تبقعاً بسيطاً في المناطق الوسطى والسفلية لكلتا الساحتين الرئويتين بدون وجود ضخامة سرية. كان تعداد الكريات البيضاء مرتفعاً (15 x (10)^9/لتر) والبروتين التفاعلي C (13 مليجرام/لتر). كان اختبار مانتو سلبياً. أظهرت اختبارات وظائف الرئة نقص الإرواء ونقص مطاوعة الرئتين لديه.

بسبب وضعه المهني تم تحري المرسبات لمستضدات الفطور والشعيات (انظر الفصل التاسع عشر) وقد حوى المصل أضداداً مرسبة للبويغاء المتعددة الفينية (*Micropolyspora faeni*) والرشاشية الدخنية. التشخيص المحتمل كان رئة المزارع وهو أحد متغايرات التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي المسبب عن فرط التحسس لمستضدات توجد في الكلأ العفن. باستعادة ما مضى فان العدوى القصبية الأبكر لديه كانت على الأغلب عبارة عن نوبة مماثلة يقيناً. تحسنت أعراض المريض وتغيرات أشعة الصدر بشكل تدريجي بالرغم من استمرار تعرضه لضيق النفس الجهدي لمدة ثلاثة أسابيع. هذا الرجل كان معتمداً على مزرعته لكسب قوته ولذلك كان كارهاً لفكرة تغيير العمل، ولذلك نُصح بإلحاح على تجفيف الكلأ قبل حفظه، وأن يحفظ هذا الكلأ في مخزن جاف أو بشكل بديل أن يدع شخصاً آخر يتعامل مع الكلأ. على كل حال و بعد ستة أسابيع من الخروج من المستشفى عاد ثانية بأعراض حادة بعد إطعام الماشية من الكلأ، لم يكن لديه ضيق نفس عاجل ولكن بعد خمس ساعات عانى ثانية من حمى حادة، دعث، ضيق نفس، سعال وآلام عضلية. أقنعت هذه النوبة المريض أخيراً بوجود علاقة بين الكلأ وبين مرضه؛ لذلك ثابرت زوجته على إطعام الحيوانات والتعامل مع الكلأ في السنوات الست التالية حيث بقي سليماً.

(الحالة 13-6) التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي. رئة هواة الطيور (Bird fanciers' lung):

تجلت الحالة في امرأة تبلغ من العمر أربعة وأربعين عاماً بنقص وزن تدريجي، نوام، ضيق نفس أثناء التمرين لمدة أربعة شهور مع أزيز بسيط متناوب وسعال، لم تكن المريضة مدخنة ولكنها تربي الببغاء الأسترالي كهواية. لدى الفحص كان هناك فراقع مبعثرة في كلتا الساحتين الرئويتين بدون وجود تعجر الأصابع. بإجراء الفحوصات كان الهيموجلوبين سوياً وكذلك تعداد الكريات البيض والبروتين التفاعلي C. أظهرت أشعة الصدر ضبابية متعممة منتشرة في كلتا المنطقتين السفليتين لكن اختبارات وظائف الرئة كانت سوية كما كان اختبار مانتو سلبياً. تم فحص الدم لتحري الأضداد المرسبة للمستضدات الببغائية الأسترالية وكانت هناك عدة خطوط موجودة. سبب اختبار التحدي (Challenge test) القصبي بواسطة مصل الببغاء الأسترالي المستنشق إرذاذاً عودة ظهور الأعراض بينما لم يسبب المحلول الشاهد ذلك.

وضع التشخيص المخبري لالتهاب الأسناخ الأرجي الخارجي بسبب فرط التحسس لبروتينات مصل الببغاء الأسترالي (رئة هواة الطيور). تخلصت المريضة من طيورها وتراجعت أعراضها خلال أشهر قليلة، وبعد ثماني سنوات تالية كان المصل لديها لازال يحتوي أضداداً مرسبة لبروتينات مصل الببغاء الأسترالي ولكنها كانت بدون أعراض وبدون طيور أيضاً.

13-4-2 التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي:

ينجم التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي عن استجابات مناعية في الأسناخ لمواد عضوية مستنشقة مختلفة (الجدول 13-7) تعرف الحالة في الولايات المتحدة الأمريكية باسم التهاب الرئة بفرط التحسس (Hypersensitivity pneumonitis) قد يكون القدوم الإكلينيكي حاداً، دون حاد أو مزمن. يتجلى المرضى الذين يتعرضون لتركيزات مرتفعة من المستضد المستنشق عادة بمرض حاد (كما في الحالة 13-5)، بينما يتطور المرض بشكل مخاتل في الذين يتعرضون بشكل مزمن لجرعات ضئيلة نسبياً من المستضد خلال فترة طويلة (الحالة 13-6). السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب الأسناخ الأرجي الخارجي في المملكة المتحدة هو رئة هواة تربية الببغاء الأسترالي (Budgergar fanciers' lung) وفي الولايات المتحدة الأمريكية رئة مرطب الجو (Humidifier lung).

تُظهر الآفات الهيستولوجية الباكرة ارتشاحاً خلوياً وحيد النوى في الأسناخ، ويتطور ذلك لتشكيل أورام حبيبية مع ارتشاح محيط بالبلاعم، الخلايا البلازمية واللمفاويات التائية +CD8. لذلك يعد التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي تشخيصاً تفريقياً في أي حالة ورامية حبيبية أو ارتشاحية في الرئة. في الطور دون الحاد قد يوجد أيضاً التهاب قصيبات (Bronchiolitis) انسدادي وتضرراً رئوياً ثابتاً بسبب احتمال حدوث التليف الخلالي بعد التعرض المتكرر. الإمراض غير واضح بدقة لكن الدراسات بالتألق المناعي لخزعات رئوية خلال المراحل الباكرة أظهرت ترسبات من المستضد، الجلوبولينات المناعية G، M، A ومكون المتممة الثالث C3 في الآفات، متماشية مع آلية متوسطة بالمعقد المناعي (النمط الثالث). توجد أيضاً الخلايا التائية المفعّلة (كلا CD4 و CD8) ويبدو من المحتمل أن فرط التحسس من النمط الرابع مكتنف أيضاً وخاصة في الحالات التي يحدث فيها تشكيل الورم الحبيبي والتليف.

(الجدول 13-7): المستضدات الشائعة المكتنفة في بعض متغيرات التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي

المستضد	المصدر	المرض
* المكروبات Microorganisms:		
ـ البويغاء المتعددة الفينية		
Micropolyspora faeni	الكلأ العفن	رئة المزارع
ـ الشعية الحرارية المبيضة		
Thermactinomyces candidus	مرطبات الجو الملوثة	رئة مرطب الجو
ـ الشعية الحرارية السكرية		
Thermactinomyces sacchari	قصب السكر العفن	السحار الثفلي (Bagassosis)
ـ الرشاشية المقرعية		
Aspergillus clavatus	الشعير العفن	رئة العاملين في المالت
* البروتينات الحيوانية:		
ـ بروتينات مصل الحمام	فضلات الحمام	مرض مربي الحمام
ـ بروتينات مصل الببغاء الأسترالي أو الببغاء	فضلات الببغاء	رئة هواة الطيور
ـ بروتينات الدجاج	بول وفضلات الدجاج	مرض ناتفي الريش
ـ بروتينات مصل الجرذان	بول الجرذان	رئة المتعاملين مع القوارض

غالباً ما تشبه المظاهر الإكلينيكية لالتهاب الأسناخ الأرجي الخارجي الحاد العدوى و يجب أخذ هذا الاحتمال بعين الاعتبار في كل المرضى الذين يتجلون بالتهاب رئة لا نموذجية حادة. الأعراض المجموعية وصفية و تحدث بعد ست ساعات أو أكثر من التعرض للغبار، يمكن أن تخمد الهجمة بشكل سريع ولكنها ترجع لدى رجعة التعرض، قد لا يمكن تقدير العامل المسبب في العديد من الحالات. يمكن توقع فرط التحسس المرتبط بالعمل فقط بالجدولة الدقيقة للعلاقة بين العمل والأعراض. يعد التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي المزمن أكثر شيوعاً ويتجلى غالباً بضيق نفس جهدي تدريجي وسعال جاف مترافقاً مع القهم، نقص الوزن والدعث. ويشاهد بشكل أكثر شيوعاً في حالات التعرض القليل و لكن شبه المستمر. وعلى سبيل المثال عندما يكون طائر واحد في قفص ما هو المسؤول. قد يكون التليف الرئوي الخلالي المنتشر قد تطور في الوقت الذي يتجلى فيه المرض.

(الحالة 13-7) التهاب الأسناخ المُليّف مجهول السبب (Cryptogenic)

شكت امرأة تبلغ من العمر سبعة وخمسين عاماً من: دعث، قهم وضيق نفس جهدي متزايد لمدة أربعة أشهر، ولدى الاستجواب أقرت بوجود ضيق النفس لمدة سنتين ولكنها عزت ذلك لتدخين ثلاثين سيجارة يومياً، وقد عولجت ضد نوبتين من التهاب القصبات في الشتاء الفائت. لدى الفحص كان لديها تعجر الأصابع وفراقع واسعة الانتشار في صدرها بدون وجود اعتلال مفصلي، زرقة أو آفات جلدية. أظهرت الاستقصاءات سواء الهيموجلوبين و تعداد الكريات البيضاء لكن سرعة التثفل كانت مرتفعة (80 مليمتر/ساعة).

كانت مستويات كل الجلوبولينات المناعية في المصل مرتفعة. الجلوبولين المناعي G كان 24 جرام/لتر (المدى السوي 6.8-19)، الجلوبولين المناعي A 9.7 جرام/لتر (المدى السوي 0.8-5)، الجلوبولين المناعي M 12 جرام /لتر (المدى السوي 0.5-2) لم تكشف البارابروتينات. كما حوى المصل لديها أضداد مضادة للنوى (العيار 160/1) والعامل الروماتويدي (العيار 64/1).

أظهرت أشعة الصدر ظلالاً دقيقة منتشرة في كلتا الساحتين الرئويتين وخاصة في المناطق السفلية متماشية مع التليف الرئوي المنتشر .أظهر التصوير المقطعي المحوسب فائق الميز (High resolution) تليفاً مثبتاً واسعاً بدون وجود ما يدل على التهاب أسناخ فعال. ودُعِّمَ ذلك بنتائج اختبارات وظائف الرئة. أجريت خزعة عبر القصبات لتقييم درجة التليف حيث أظهرت تليفاً خلالياً بسيطاً. وبما أنه لم يتم التوصل إلى سبب، فقد تم وضع تشخيص التهاب الأسناخ المليف مجهول السبب (الذاتي). أوحت موجودات التصوير المقطعي المحوسب والتطور الإكلينيكي السريع بسوء المآل، ولم تجد تجربة الكورتيكوستيرويدات نفعاً وأبدت المريضة سيراً متدهوراً مترقياً وتوفيت بسبب القصور التنفسي بعد سنتين.

3-4-13 التهاب الأسناخ المُليّف:

يصيب التهاب الأسناخ المليف (مجهول السبب Idiopathic) المجهول السبب (Cryptogenic) متوسطي العمر عادةً (رغم أنه لا يوجد استثناء لأي عمر) ويتميز بضيق النفس المترقي، الفراقع الناعمة فوق الفصوص السفلية (في 90٪ من المرضى) وتعجر الأصابع (في 70٪) تتزايد الوفيات من هذا المرض في المملكة المتحدة. تظهر أشعة الصدر بشكل نموذجي ظلالاً خلالية منتشرة قد تأخذ منظر الزجاج المطحون، تظهر اختبارات وظائف الرئة عيباً مقيداً (Restrictive) مع انخفاض عامل النقل لأحادي أكسيد الكربون، تظهر غازات الدم عادة انخفاض ضغط الأكسجين الجزئي Po_2 الشرياني مع سواء ضغط ثاني أكسيد الكربون الجزئي Pco_2. يتطور القلب الرئوي (Cor pulmonale) في المراحل النهائية في حوالي ثلث الحالات.

لا يوجد اختبار دموي تشخيصي لالتهاب الأسناخ المليف المجهول السبب، إن تشخيص التهاب الأسناخ المليف هو تشخيص استثنائي لا يوضع إلا عندما يتم نفي التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي والأسباب الأخرى للتليف الرئوي (انظر الجدول 13-6). قد تزود الصورة الإكلينيكية والمظهر المميز لدى التصوير المقطعي المحوسب فائق الميز معلومات كافية لوضع التشخيص بدون الهيستولوجيا. وعلى كل حال قد تكون هناك حاجة للخزعة لوضع التشخيص وتقييم الاستجابة المحتملة للمعالجة. من الناحية الهيستولوجية هناك بلاعم في الأحياز (Spaces) السنخية مع ازدياد عدد اللمفاويات والعدلات، قد يحوي سائل الغسل القصبي السنخي بلاعم وعدلات (حتى 40٪) وفي هذه الحالة يعتقد بوجود علاقة مع المقاومة للستيرويد وسوء المآل. في نسبة أقل من المرضى 15٪ هناك ازدياد في نسبة اللمفاويات (< 10٪) في سائل الغسل. يميل هؤلاء المرضى لأن يكونوا حساسين للستيرويدات وذوو مآل أفضل، المظهر الوصفي في المراحل النهائية هو التليف المؤدي لمظهر قرص العسل وانفتال (Distortion) القصيبات.

لم يفهم إمراض التهاب الأسناخ المليف المجهول السبب بشكل تام، لكن الآليات المناعية هامة، قد تلعب المناعة الذاتية دوراً مركزياً وخاصة أن المرض الرئوي الخلالي الذي يحدث كمضاعفة لاضطرابات مثل التهاب المفصل الروماتويدي والتصلب المجموعي لا يمكن تفريقه إكلينيكياً أو شعاعياً أو هيستولوجياً عن التهاب الأسناخ المليف المجهول السبب. تم تلخيص بينات الاشتراك المناعي في التهاب

الأسناخ المليف المجهول السبب في (الجدول 13-8). إن سببيات التهاب الأسناخ المليف المجهول السبب غامضة. لم تميز عوامل اختطار جينية واضحة، ولقد اقترح أن العدوى الڤيروسية المستديمة بڤيروس إبشتاين ـ بار أو الڤيروسات الغدانية قد تحرض إنتاج السيتوكينات المليفة لكن تنقص البينة على ذلك. هناك ترافق من الناحية الوبائية بين التهاب الأسناخ المليف المجهول السبب والتعرض لمختلف البيئات من الغبار في العمل مما يوحي بأن مكونات هذا الغبار قد تعمل كمحرض نوعي أو تبدي تأثيراً مساعداً على الجملة المناعية الرئوية.

قد يكون ترقي التهاب الأسناخ المليف المجهول السبب مختلفاً جداً لكن 50٪ من المرضى يموتون خلال خمس سنوات بسبب القصور التنفسي، القلب الرئوي، سرطانة الرئة أو العدوى. هناك ثلاثة أساليب لعلاج التهاب الأسناخ المليف المجهول السبب:

1- الأدوية الكابتة للمناعة.
2- زرع الرئة الواحدة.
3- العلاج الأعراضي.

(الجدول 18-3): البينات على إمكانية كون التهاب الأسناخ المليف المجهول السبب اضطراباً مناعياً

* الارتباط مع أمراض المناعة الذاتية:
حصول عملية مماثلة في التهاب المفصل الروماتويدي والتصلب المجموعي
* الأضداد الذاتية الجائلة:
50٪ من المرضى لديهم: أضداد مضادة للنوى (بدون وجود ربط معتد للدنا مزدوج الطاق)
العامل الروماتويدي (عيار منخفض غالباً)
* يحتوي السائل القصبي السنخي:
ازدياداً في اللمفاويات (حتى 15٪)
ازدياداً في البلاعم (المفعّلة غالباً وتحتوي مركبات مناعية مهضومة)
* من الناحية الهيستولوجية:
ارتشاح لمفاوي يتضمن الخلايا التائية +CD4 أكثر من +CD8.
تعريف مستضدات الصف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على الخلايا الظهارية السنخية
ترسبات الجلوبولينات المناعية والمتممة في المراحل الباكرة فقط.

لم يُجر إلا القليل من الدراسات ذات الشاهد حول الأنظمة العلاجية المختلفة، عادة يعالج المرضى بجرعة عالية من البريدنيزولون أو البريدنيزولون مع السيكلوفوسفاميد. يفيد التصوير المقطعي المحوسب فائق الميز في تفريق المرض الفعال الذي يحتمل أن يستجيب للكبت المناعي عن التليف غير القابل للعكس. تحدث استجابة موضوعية للعلاج في 20٪ من المرضى مع تحسن شخصاني (Subjective) لغاية 50٪ من المرضى.

إن زرع الرئة الوحيدة علاج فعال حالياً في مرضى مختارين. البقيا لمدة ثلاث سنوات أكثر من 50٪ وهذا سوف يتحسن مع تحسن الخبرة، يستطب للمرضى دون سن الستين المصابين بالمرض المترقي السريع الذي لا يستجيب للمعالجة الاعتيادية.

13-5 التهاب الأوعية الرئوية:

تعتبر الرئة مقراً رئيسياً للاكتناف في التهابات الأوعية المجموعية، مما يعكس الطبيعة المفرطة التوعية للسرير الرئوي. غالباً ما تسبب متلازمات التهاب الأوعية الرئوية التهاباً سنخياً (وخاصة عندما يكتنف الالتهاب الأوعية الدموية الصغيرة بمستوى الأسناخ) وقد يسبب التليف الرئوي.

لخصت أكثر أسباب التهاب الأوعية الرئوية شيوعاً في (الجدول 13-9).

(الجدول 13-9): أسباب التهابات الأوعية في الرئة

ـ الورام الحبيبي لڤيجينر.
ـ متلازمة شيرج ـ شتراوس (Churg-Strraus syndrome)
ـ متلازمة جود باستير (Goodpasture's syndrome)
ـ التهاب الشرايين المجهري
ـ الذئبة الحمامية المجموعية
ـ التهاب الشرايين العقدي

يصيب الشكل الأكثر تخريباً لالتهاب الأوعية الرئوية الأوعية الصغيرة بمستوى الأسناخ ويتجلى بنزف رئوي منتشر وصاعق غالباً. تحدث هذه الحالة الإسعافية المهددة للحياة خاصة في متلازمة جودباستير، التهاب الشرايين المجهري وأحياناً في الذئبة الحمامية المجموعية. يحدث النزف الرئوي عادة متوازياً مع التهاب كبيبات الكلية المترقي السريع (عاكساً اكتناف الأوعية الصغيرة في الكلية). تناقش هذه الاضطرابات بتفصيل أكثر في الفصل التاسع. في التهابات الأوعية الورامية الحبيبية، الورام الحبيبي لڤيجينر ومتلازمة شيرج ـ شتراوس يكون السبيل التنفسي عضواً مستهدفاً رئيسياً وهذه الحالات ستناقش لاحقاً.

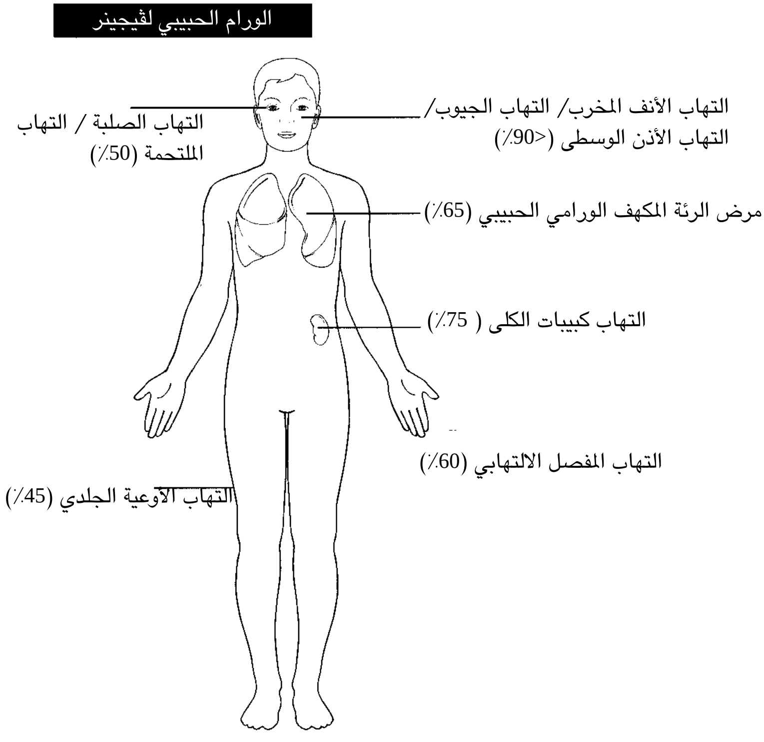
13-5-1 الورام الحبيبي لڤيجينر:

المظهر المميز لهذه الحالة هو التهاب الأوعية الورامي الحبيبي المنخر وهو أحد الأشكال العديدة لالتهابات الأوعية التي تكتنف الرئة.

رغم أن أغلب المرضى لديهم اكتناف رئوي فقد يكونون بدون أعراض، قد تشاهد العقيدات المتعددة أحياناً في أشعة الصدر المأخوذة لأسباب أخرى. تقسم المظاهر الإكلينيكية إلى تلك الناجمة عن تشكل الأورام الحبيبية الموضعية (مثل التغيرات في الرئة، الجيوب الأنفية والبلعوم الأنفي) وتلك الناجمة عن التهاب الأوعية في أعضاء أخرى (مثل:التهاب كبيبات الكلى، التهاب القرنية والملتحمة، الآلام المفصلية العديدة والتهاب الأوعية الجلدي) (الشكل 13-6).

يعتمد التشخيص على المظاهر الإكلينيكية وعلى التمييز الهيستوباثولوجي لالتهاب الأوعية الناخر النموذجي و الورم الحبيبي، يمكن أخذ الخزعة من المخاطية الأنفية بسهولة لكن قد نحتاج أحياناً لإجراء خزعة الرئة المفتوحة. ويجب إجراء خزعة الكلية في حال وجود ما يدل على الاكتناف الكلوي. تشاهد الأضداد الموجهة ضد مستضد العدلات الهيولي (cANCA) (انظر الفصل التاسع عشر) في أكثر من 90٪ من المرضى المصابين بالورام الحبيبي لڤيجينر الفعال وفي حوالي 40٪ من المرضى أثناء الهدأة. إن للأضداد ضد العدلات الهيولية (cANCA) في الورام الحبيبي لڤيجينر نوعية لإنزيم هيولي يدعى بروتيناز 3 (PR3). يوحي وجود الأضداد ضد العدلات الهيولية في البلغم وسائل الغسل القصبي السنخي أن هذه

الأضداد تنتج في السبيل التنفسي لهؤلاء المرضى. تفيد الأضداد ضد العدلات الهيولية وارتفاع مستويات البروتين التفاعلي C في تشخيص و تقييم فعالية المرض.



(الشكل 13-6): المظاهر الإكلينيكية الرئيسية للورام الحبيبي لڤيجينر

الورام الحبيبي لڤيجينر غير المعالج مميت بشكل سريع مع متوسط بقيا لمدة خمسة أشهر أما البقيا لخمس سنوات فهي أقل من 10٪. المعالجة المختارة هي البريدنيزولون مع السيكلوفوسفاميد ومعدل الهدأة بالعلاج المناسب هي حوالي 90٪ وتستمر الهدأة في 50٪ من المرضى لمدة خمس سنوات.

تشير متلازمة شيرج ـ شتراوس أو الورام الحبيبي الأرجي إلى اضطراب نادر عديد الأجهزة يحدث في البالغين الشبان بثلاثي تشخيصي: الربو والتهاب

الأوعية المجموعي المترافق بكثرة اليوزينيات المحيطية. تشاهد تفاعلية الأضداد ضد العدلات الهيولية بشكل أقل تواتراً وهي ذات قيمة تشخيصية أقل، ولحسن الحظ فإن الحالة تستجيب بشكل جيد للعلاج بالكورتيكوستيرويد.

13-6 التليف الرئوي:

يمكن لكل أشكال أمراض الرئة الخلالية تقريباً أن تؤدي إلى التليف الرئوي (انظر الجدول 13-6)، وهو تحول يحدث في المراحل النهائية بشكل غير قابل للعكس ويترافق بالعجز الوخيم والوفيات الملحوظة، وبغض النظر عن السبب البدئي فإن إمراض العملية التليفية قد يكون متشابهاً في اضطرابات عديدة تتميز بالتليف الرئوي: تؤدي إصابة أو تنبيه بلاعم الأسناخ إلى إنتاج السيتوكينات مثل عامل نخر الورم ألفا وعامل النمو المحول بيتا، تحرض هذه السيتوكينات الأرومات الليفية لكي تتكاثر وتُخلّق كميات كبيرة من بروتينات المطرس خارج الخلوي (مثل الكولاجين). يتواجد كلا النوعين من السيتوكينات بكميات مزدادة في سائل الأسناخ في العديد من أنواع المرض الرئوي التليفي، ويمكن أن يؤدي تثبيط هذه السيتوكينات إلى تأخير تطور التليف في حيوانات الاختبارات. لا يمكن معالجة التليف الرئوي غير القابل للعكس إلا بزرع الرئة فقط.

13-7 مرض القلب:

يمكن تصنيف العمليات المرضية المناعية الرئيسية التي تصيب القلب والأوعية الكبيرة إما حسب سببها أو حسب البنى التشريحية المصابة (الجدول 13-10) والشكل 13-7). تكتنف بعض الاضطرابات أحد النسج بشكل انتقائي ضمن القلب بينما قد تكتنف اضطرابات أخرى جميع البنى مثل التهاب القلب الشامل (Pancarditis) (مثل في الحمى الروماتزمية أو الذئبة الحمامية المجموعية).

13-7-1 التهاب التامور:

يتجلى التهاب التامور بشكل أولي بالألم، ولكنه يتجلى أحياناً بالنتائج

الدينميـة الدموية لـلانصبـاب التـاموري أو التليف التـاموري. يتـشـابه التـامـور من الناحيـة البنيوية كثيـراً مع غـشـاء الجنب وغالبـاً مـا يكتنف هذين النسـيـجين بنفس العملية المرضية (مثل: في التهاب المفصل الروماتويدي والذئبة الحمامية المجموعية). قد يكون الالتـهاب المزمن للتـامـور لا أعـراضـيـاً فـأكثـر من 40٪ من المرضـى بالتـهاب المفصل الرومـاتويدي لديهم بينات المرض التـاموري بعد تشـريح الجثة ولكن التهـاب التامور الأعراضي يحدث في أقل من 10٪ خلال الحياة.

(الجدول 13-10): تصنيف الأمراض القلبية حسب السبب أو الداء المجموعي المرافق

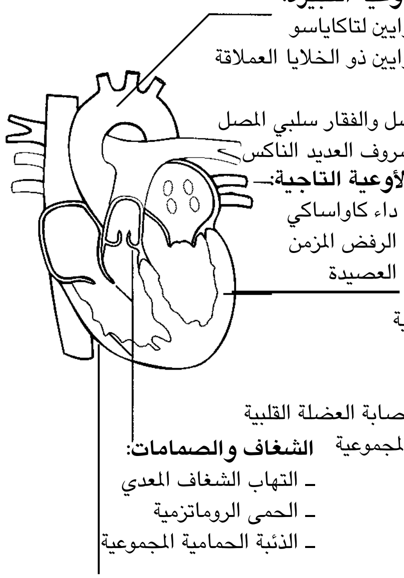
العدوى	المناعة الذاتية	المناعة للمستضد الخيفي Alloimmune	أخرى
نتيجة مباشرة للعدوى: داء شاجاس. داء لايم. التهاب العضلة القلبية الڤيروسي **فرط تحسس لعامل معدي:** الحمى الروماتزمية. داء شاجاس. التهاب العضلة القلبية الڤيروسي	**موضعي:** بعد إصابة العضلة القلبية ؟ اعتلالات العضلة القلبية **مجموعي:** الذئبة الحمامية المجموعية التهاب المفصل الروماتويدي تصلب الجلد.	**حاد:** الرفض الحاد **مزمن:** الرفض الوعائي المزمن	ـ الساركويد ـ النشواني ـ التصلب العصيدي

13-7-2 التهاب العضلة القلبية:

يتجلى التهـاب العضلة القلبية بشكل أولي بقصـور القلب أو اضطراب النظم القلبي بسبب ضرر جملة التوصيل، أكثر الأمراض المناعية التي تصيب القلب أهمية

في أنحـاء العـالم هو داء شـاجـاس المسـبب عن المثـقـبيـة الكروزية *(Trypanosoma cruzi)*.

بالرغم من أن الآليـات المناعيـة تؤدي لاكتناف القلب في الحمى الرومـاتـزميـة فـان العدوى الجـرثوميـة من النادر أن تسـبب مـرض العضـلة القلبيـة مـباشـرة مع استثناء التهاب العضلة القلبية المترافق مع داء لايم، بسبب الاجتياح المباشر للعضلة القلبيـة بالملتوية (Spirochete) ـ البـورلية البـرجدفيـرية *(Borrelia burgdorferi)* ـ من المهم تمييز هذه الحالة بسبب الاستجابة الممتازة للمضادات الحيوية.



(الشكل 13-7): الأمراض المناعية التي تصيب القلب والأوعية الكبيرة

قـد تسـبب العـداوى الڤـيروسـيـة أيضـاً التـهـاب العـضـلة القلبـيـة وخـاصـة الڤـيروسـات ذات التوجه (Tropism) للعضـلات مثل عـائلـة كوكسـاكي، وهذا عـابر

عادة. إن اكتناف الڤيروسات في أكثر أشكال مرض العضلة القلبية المزمن شيوعاً وهو اعتلال العضلة القلبية التوسعي أقل تأكيداً. تطورت نظريات مقبولة ونماذج حيوانية تتهم العدوى الڤيروسية بتحريض عملية مناعية ذاتية متوسطة بالخلايا التائية موجهة ضد مستضدات العضلة القلبية. وعلى كل حال فإنه تنقصنا البينات التي تشير إلى أن هذه الآلية تلعب دوراً في أغلب المصابين باعتلال العضلة القلبية التوسعي.

للعمليات المناعية الذاتية دوراً أشد وضوحاً في متلازمات ما بعد إصابة العضلة القلبية (مثل متلازمة درسلر) التي تحدث بعد 1-2 أسبوع بعد جراحة القلب أو احتشاء العضلة القلبية. تحدث استجابة مناعية ذاتية للمستضدات القلبية المحتجزة و المنطلقة كنتيجة لتضرر القلب (مماثل لتطور الرمد التعاطفي بعد إصابات العين، الفصل الثاني عشر).

13-7-3 التهاب شغاف القلب:

يتجلى التهاب الشغاف مبدئياً بخلل وظيفة الصمام القلبي وعادة قصور الصمام ولكن يحدث التضيق أحياناً أو الصمة من الصمام المتضرر. إن النتيجة الأكثر اعتداداً للحمى الروماتزمية على المدى الطويل (انظر الفصل الثاني) هي الضرر الصمامي بسبب اكتناف الشغاف، يزداد احتمال الالتهاب الشغافي بشدة بوجود العوامل التي تؤدي للضرر البطاني ضمن القلب وخاصة الجريان العنيف (Turbulent) حول صمام القلب الشاذ التكوين المتضرر بسبب التهاب شغاف روماتزمي سابق، هذا التضرر البطاني يسمح للمستضد (بما في ذلك الجراثيم) والضد أن يطال الدوران.

يؤدي استعمار صمامات القلب بالجراثيم إلى التهاب الشغاف المعدي و هذا قد يكون بشكل عدوى حادة مخربة تؤدي لتخرب الصمام السريع (يترافق عادة مع العدوى بالمكورات العنقودية الذهبية) ولكنه على الأغلب يحدث بشكل دون حاد حيث تؤدي الاستجابة الضدية ضد الكائنات الحية ذات الفوعة الضعيفة إلى مرض المعقد المناعي عديد الأجهزة المترافق مع التهاب كبيبات الكلى، التهاب الأوعية واستهلاك المتممة.

8-13 مرض الشريان التاجي:

(الحالة 13-8) داء كاواساكي:

أضحت طفلة تبلغ من العمر سنتين بحالة سيئة ومحمومة، شوهدت من قبل الممارس العام الذي شعر بوجود عدوى صدرية لديها ووصف لها مضاد حيوي واسع الطيف. بقيت الطفلة بحالة سيئة بشكل مستديم خلال اليومين التاليين حيث أدخلت المستشفى، وعند دخولها كانت تبدو مريضة ومحمومة (38.2°م) ولديها ضخامة في العقد اللمفية في الرقبة مع طفح أحمر لطخي على الأطراف، كان الصدر صافياً و طبلتي الأذنين سويتان، وتركز الشك بوجود عدوى مجموعية. أظهرت الاستقصاءات زيادة تعداد الكريات البيض (24 x $(10)^9$/ لتر، 90٪ من العدلات)، تعداد الصفيحات (600 x $(10)^9$/لتر) والبروتين التفاعلي C (143مليجرام /لتر). وعلى كل حال فإن أشعة الصدر كانت صافية، لم يحتو البول أو السائل الدماغي الشوكي أية خلايا بالفحص المجهري كما كانت الزروع المتعاقبة للدم، البول والسائل الدماغي الشوكي عقيمة. بقيت الطفلة بحالة سيئة على مدى الأيام الأربعة التالية وخلال ذلك حدث تورم واضح مع احمرار في اليدين والقدمين، تُوقع وجود داء كاواساكي وأُثبت التشخيص بواسطة مخطط صدى القلب الذي أظهر وجود انورزمات في الشرايين التاجية الأمامية النازلة الأيمن والأيسر. عولجت بجرعة مرتفعة (2 جرام/ كيلوجرام) من الجلوبولين المناعي وريدياً والأسبيرين الفموي حيث انخفضت درجة الحرارة على مدى الثمانية وأربعين ساعة التالية.خلال الأسبوعين التاليين تطور لديها تقشر شديد لجلد اليدين والقدمين. أظهر مخطط صدى القلب المعاد تحسن الشرايين التاجية مع استمرار وجود توسع موضع. تشاهد أفضل النتائج للعلاج بالجلوبولين المناعي الوريدي عندما يعطى باكراً في سياق المرض وقبل تطور الأنورزمات، بقيت الطفلة تحت المتابعة طويلة الأمد من قبل أخصائي القلب.

يمكن أن يحدث الالتهاب الوعائي في الشرايين التاجية كمظهر نادر لأشكال عديدة من التهاب الأوعية المجموعي الذي يصيب الشرايين الكبيرة أو المتوسطة الحجم (مثل: التهاب الشرايين العقدي ـ التهاب الشرايين ذو الخلايا العملاقة) ولكن أكثر ما يلاحظ حدوثه كأكثر التظاهرات الإكلينيكية شيوعاً لداء كاواساكي. لا

يعرف سبب داء كاواساكي، لكن هناك بعض البينات أن المستضدات الفائقة الجرثومية تلعب دوراً ممراضاً. يخفف العلاج الآني بالأسبيرين والجلوبولين المناعي الوريدي الأعراض المجموعية ولكن الأهم أنها تنقص المراضة والوفيات من داء الشريان التاجي.

يحدث طرز مختلف جداً من مرض الشريان التاجي المتوَسَط مناعياً في متلقي الزرع القلبي. يحدث تليف بطاني مترق قد يسد الشرايين التاجية. هذه العملية من الرفض المزمن أكثر احتمالاً للحدوث إذا كان هناك سوء توافق واضح في مستضد الكريات البيض البشري (هلا) (HLA) بين المتبرع والمتلقي وإذا حدثت نوبات من الرفض الحاد. هناك بعض البينات أن العدوى بالڤيروس مضخم الخلايا قد تعمل كعامل مساعد في هذه العملية. هناك عملية قابلة للمقارنة تحدث في الأوعية الدموية في الكلى المزروعة وهناك أيضاً تشابه مع داء الطعم حيال الثوي المزمن (Graft versus host disease) وتصلب الجلد، وفي كل هذه الاضطرابات يبدو أن هناك آليات مناعية تؤدي للتليف بدون بينات معتدة على الالتهاب. الآليات المستبطنة مجهولة.

أكثر أسباب مرض الشريان التاجي شيوعاً هو التصلب العصيدي، يتضمن إمراض التصلب العصيدي آليات التهابية وكذلك تراكم الدسم والتخثر. افترض أن العمليات المناعية قد تلعب دوراً في تطور التغيرات الوعائية وربما تكتنف استجابة مناعية ضد المستضدات الجرثومية أو الڤيروسية المحتجزة في جدار الوعاء أو استجابة مناعية ذاتية ضد البروتينات الشحمية المتضررة بالجزيئات الحرة. هناك القليل من البينات الداعمة لهذه النظريات في الوقت الحاضر.

9-13 أمراض الأوعية الكبيرة:

(الحالة 9-13) التهاب الشرايين لتاكاياسو (Takayasu's arteritis)

أحيلت عاملة طباعة تبلغ من العمر اثنان وثلاثين عاماً إلى أخصائي الروماتزم بسبب تاريخ يعود إلى ثلاثة أشهر من انزعاج مشابه للمعص (Cramp) يحدث بشكل معاود لدى القيام بأي عمل يشمل الذراع الأيسر. وما عدا ذلك كان كل شيء سوياً، كانت المريضة تدخن خمس سيجارات يومياً وكان الدواء الوحيد الذي تتناوله مانعات الحمل الفموية المشتركة. لم يكشف الفحص أي شذوذ في العنق أو الذراع، وضع التشخيص المبدئي على أساس التهاب الأوتار وعولجت بالعلاج الطبيعي بدون فائدة، وجدت سرعة التثفل لديها مرتفعة قليلاً (30 مليمتر/ساعة) (السوي أقل من 10) ولكن لم يتم اكتشاف سبب لذلك.

بعد شهرين أُدخلت المريضة المستشفى بسبب نوبة من الضعف في الشق الأيمن المترافق باضطراب التكلم، كان لديها خذل شقي أيمن بسيط جداً (اختفى خلال الساعات الست التالية)، لغط (Bruit) سباتي في الطرف الأيسر وحمى بسيطة 37.7°م، كان الضغط الشرياني لديها 90/165 وقد أُخِذ من الذراع الأيمن. أظهرت الفحوصات: البروتين التفاعلي (31 مليجرام/لتر)، سواء الكرياتينين، الكولسترول (4.8 ملي مول/لتر، السوي أقل من 5.7)، سلبية الأضداد مضادة النوى والأضداد ضد العدلات الهيولية، أضداد الكارديوليبين، مضادات التخثر الذئبية وسواء الجلوبولينات المناعية. كان مخطط كهربائية القلب و مخطط صدى القلب سويين أيضاً. بعد ثلاثة أيام من الدخول تساءلت المريضة لماذا تتعرض الممرضات لصعوبة شديدة في قياس الضغط من الذراع الأيسر ويستخدمن لذلك الذراع الأيمن. ولدى استقصاء ذلك وجد أن النبض الزندي والعضدي غير مجسسوسان تقريباً في الطرف الأيسر. أشارت الدراسات بتخطيط الصدى الدوبلري (Doppler ultrasound) بوجود ضغط شرياني انقباضي مقداره (80 ملمتر زئبقي) في الذراع الأيسر. أظهرت صورة الأورطي تضيقاً مستدقاً طويلاً في الشريان السباتي الأصلي و تحت الترقوة في الطرف الأيسر مع آفات أقل شدة في الشريان الكلوي الأيسر. وُضع تشخيص التهاب الشرايين لتاكاياسو وعولجت بجرعات مرتفعة من الكورتيكوستيرويدات.

عادت سرعة التثفل إلى السوي وأظهرت الدراسات المتتالية برءاً جزئياً للتضيقات في السباتي وتحت الترقوة.

قد يحدث التهاب جدار الأورطي أو التهاب الأورطي كمظهر لعدد من الاضطرابات (انظر الشكل 13-7) تصيب أغلب هذه الاضطرابات بدئياً الأورطي الداني مع درجة مختلفة من الإصابة القاصية. إن نتائج التهاب الأورطي مضاعفة: الأول توسع الأورطي، وحتى تشكل الأنورزمات الأورطية، مما يؤدي لتمطيط وقصور الصمام الأورطي، وأندر من ذلك تمزق الأورطي أو التسلخ. والثاني: قد تتطور آفات مضيقة في فروع الأورطي سواء في مكان الوصل مع الأورطي أو بشكل منتشر أكثر على طول الأوعية المتفرعة.

إن داء تاكاياسو هو التهاب أوعية ورامي حبيبي يصيب الأورطي وفروعه ويحدث عادة دون سن الأربعين وأكثر شيوعاً في النساء، يتجلى بعواقب انسداد أو تضيق فروع الأورطي وهي أعراض عصبية أو قصور وعائي في الذراعين، فرط الضغط الشرياني بسبب تضيق الشريان الكلوي مع علامات المرض المجموعي التي تتضمن الحمى، الدعث، نقص الوزن، الآلام المفصلية والآلام العضلية. لا تساعد الاختبارات الدموية في وضع التشخيص الذي يتأخر غالباً. يمكن استعمال تصوير الأورطي والتصوير بالرنين المغنطيسي لإثبات التشخيص. تكون الاستجابة للستيرويدات معقولة غالباً، لكن قد تكون هناك حاجة للجراحة أو رأب الوعاء عندما لا تستجيب التغيرات البنيوية للكبت المناعي.

* قراءات للاستزادة:

Infections

- Greenburger PA (1997) Inununological aspects of lung disease and cystic fibrosis. *JAMA* 278,1924-30.

- Miller R (1996) HIV-associated respiratory disease. *Lancet* 348,307-12.

- Schluger NW & Rom WN (1998) The host immune response to tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 157,679-91.

Granulomatous diseases

- Mitchell DN (1996) Mycobacteria and sarcoidosis. *Lancet* 348,768-9.

Vasculitis

- Burns A (1998) Pulmonary vasculitis. *Thorax* 53,970-7.

- Savage COS, Harper L & Adu D (1997) Primary systemic vasculitis. *Lancet* 349, 553-8.

Fibrosis

- Chan-Young M & Muller NL (1997) Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 350, 651-6.

- Coker RK & Laurent CJ (1997) Anticytokine approaches in pulmonary fibrosis. *Thorax* 52, 294-6.

- Lympany PA & Du Bois RM (1997) Diffuse lung disease: product of genetic susceptibility and environmental encounters. *Thorax* 52, 91-4.

Cardiac diseases

- Ledford DK (1997) Immunological aspects of vasculitis and cardio-

vascular disease. *JAMA* 278,1962-71.
- Leung DY, Schlievert PM & Meissner HC (1998) The immunopathogenesis and management of Kawasaki syndrome. *Arthritis Rheum.* 41,1538-47.

* الأسئلة :

1- قد تكون ذات الرئة الراجعة أو الوخيمة مضاعفة لـ:

أ ـ عوز مكون المتممة الثالث

ب ـ نقص جاما جلوبولينات الدم

ج ـ العوز المناعي الثانوي

د ـ استئصال الطحال

هـ ـ الكبت المناعي المطول التالي للزرع

2- يترافق الساركويد بشكل وصفي مع إيجابية اختبار مانتو:

صحيح / خطأ

3- ينجم التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي بشكل وصفي عن التعرض لغبار عضوي:

صحيح/خطأ

4- أي من العبارات التالية حول كثرة اليوزينيات القصبية بسبب الرشاشية الدخنية صحيح:

أ ـ يكون لدى المرضى ربو مزمن عادة

ب ـ يشاهد الفطر دائماً تقريباً على أشعة الصدر السينية

ج ـ غالباً ما تكون مستويات الجلوبولين المناعي E في المصل مرتفعة

د ـ نادراً ما تشاهد الأضداد المرسبة للرشاشية الدخنية

هـ ـ تشاهد اليوزينيات بشكل متواتر في السدادات المخاطية

5- غالباً ما يسبب داء كاواساكي أنورزمات أورطية:

صحيح /خطأ

6- ينجم فرط كالسيوم الدم في الساركويد عن شذوذ استقلاب ڤيتامين D:

صحيح /خطأ

7- تترافق متلازمة شيرج ـ شتراوس بكثرة اليوزينيات في الدم المحيطي:

صحيح / خطأ

8- يتكون الورم الحبيبي بشكل نموذجي من أنماط الخلايا التالية:

أ ـ اللمفاويات التائية

ب ـ الخلايا الأسسة (Basophils)

ج ـ الكريات الحمراء

د ـ الخلايا شبيهة الظهارية

هـ ـ الخلايا العملاقة

9- المعالجة المختارة للورام الحبيبي لڤيجينر هي السيكلوفوسفاميد والكورتيكوستيرويدات:

صحيح/خطأ

10- أي من العبارات التالية حول التهاب الأسناخ المليف صحيح:

أ ـ يكون المرضى عادة متوسطي العمر

ب ـ الأضداد ضد العدلات الهيولية إيجابية في 90٪ من المرضى عند التجلي

ج ـ قد تظهر أشعة الصدر منظر الزجاج المطحون

د ـ يموت 50٪ من المرضى خلال 6 أشهر من التشخيص

هـ ـ يكون زرع الرئة فعالاً في مرضى مختارين.

الفصل الرابع عشر

الأمراض المعدية المعوية والكبدية

Gastrointestinal and hepatic diseases

14-7-2 التهاب الكبد B (Hepatitis B)

الحالة 14-6 الداء الكبدي المحرض بالتهاب الكبد C (Hepatitis C)

14-7-3 التهاب الكبد C

14-7-4 ڤيروسات التهاب الكبد الأخرى

14-8: أمراض الكبد المناعية الذاتية

الحالة 14-7 التهاب الكبد المناعي الذاتي

14-8-1 التهاب الكبد المزمن الفعال (Chronic active hepatitis)

الحالة 14-8 التشمع الصفراوي الأولي (Primary biliary cirrhosis)

14-8-2 التشمع الصفراوي الأولي

14-8-3 المتلازمات المرتبطة

14-8-4 الداء الكبدي المحرض بالكحول

14-8-5 الداء الكبدي المحرض بالأدوية

* **قراءات للاستزادة**

* **الأسئلة**

14-1 مقدمة:

14-1-1 الآليات المناعية السوية:

يحدث أكثر من 90٪ من تعرض الجسم البشري للمكروبات عند السطح المخاطي للسبيل المعدي المعوي. تتم حماية المعي بآليات غير نوعية متعددة (الشكل 14-1). تشكل الخلايا الظهارية حاجزاً فيزيائياً مهماً عبر موصلاتها الوثيقة فيما بينها وتتقلب بشكل سريع (كل 24-96 ساعة). تسبب أي إصابة للحاجز الظهاري حدوث الهجرة السريعة للخلايا الظهارية المجاورة العيوشة لتغطية المنطقة المعراة، وتدعى هذه العملية بالإبلال (Restitution) بينما تهاجر اللمفاويات والبلاعم عبر ثقوب في الغشاء القاعدي لتمنح تحصيناً مؤقتاً للثوي. إن باهاء (pH) المعدة الحمضية هي حاجز كيميائي يصعب قهره من قبل العديد من الكائنات الحية وفرط النمو الجرثومي هو مضاعفة تالية في المرضى المصابين بفقد حمض المعدة (Achlorhydria) بسبب التهاب المعدة الضموري. تسمح أي تغيرات في النبيت المجهري (Microflora) السوي للأمعاء أيضاً للجراثيم المراضة بالازدهار ومثال على ذلك حدوث التهاب القولون الغشائي الكاذب (Pseudomembranous colitis) الناجم عن المطثية العسيرة *(Clostridium difficile)* المفرزة للذيفان في المرضى الذين يتناولون مضادات حيوية معينة.

تكتنف استجابات المخاطية المناعية النسيج اللمفاني المرتبط بالمعي (Gut associated lymphoid tissue-GALT). تشاهد اللمفاويات في ثلاثة مقرات ضمن المخاطية (الشكل 14-2) و (الإطار 14-1).



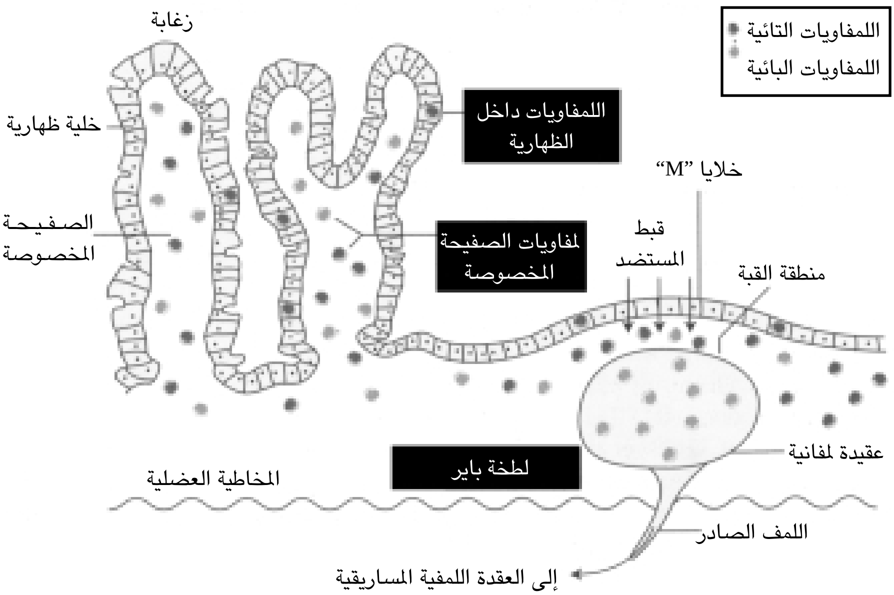
(الشكل 14-1): تحصين المخاطية المعوية

ينقسم النسيج اللمفاني المرتبط بالمِعَى إلى حيزين وظيفيين: ذراع وارد ـ لطخات باير (Peyers’ patches) ـ حيث يحدث التآثر بين المستضد التجويفي (Luminal) والجملة المناعية، وذراع مستفعلة وهي اللمفاويات الموزعة بشكل منتشر داخل الظهارية والصفيحة المخصوصة (Lamina propria). تغطى لطخات باير بظهارية متخصصة (ظهارية مرتبطة بالجريبات). تملك بعض هذه الخلايا الظهارية سطوحاً تبدو مجعدة أو مطوية تحت المجهر الالكتروني الماسح (الشكل 14-3). تأخذ هذه الخلايا ذات الطية الدقيقة أو ذات شكل M العينة وتنقل بشكل فعال المستضدات الجسيمائية (Particulate) من التجويف إلى منطقة القبة (Dome) حيث تحدث برمجة كلاً من اللمفاويات التائية والبائية. هناك خلايا تائية متخصصة ضمن لطخات باير تحرض اللمفاويات البائية الحاملة للجلوبولين المناعي M غير الناضجة لكي تغير النمط الإسوي (Isotype) إلى الجلوبولين المناعي A.

تهاجر اللمفاويات البائية المبرمجة (Primed) الملتزمة بشكل رئيسي للأضداد المنتجة لصنف الجلوبولين المناعي A من لطخات باير عبر الأقنية اللمفية والعقد اللمفية المساريقية إلى القناة الصدرية ومنها إلى الدوران (الشكل 14-2). تعود هذه الخلايا بشكل تفضيلي إلى الصفيحة المخصوصة (Lamina propria) وهي عملية تدعى بالأبابة (Homing). وحالما تعود إلى المِعَى فإنها تنضج إلى خلايا بلازمية من نوع الجلوبولين المناعي A وهي مسؤولة عن الدفاعات المناعية الموضعية والإفرازية. إن عدد الخلايا المنتجة للجلوبولين المناعي A في الصفيحة المخصوصة يتجاوز عدد الخلايا المنتجة للجلوبولين المناعي M، G أو E.

إن الجلوبولين المناعي A المغطي للظهارية مكيّف بشكل خاص لتأدية وظيفته، تنتج خلايا الجلوبولين المناعي A البلازمية الجلوبولين المناعي A الموحودي (Monomeric) الذي يحول إلى مثنوي (Dimer) بواسطة ببتيد منضم أصغر (سلسلة J)، والمنتج بواسطة الخلايا البلازمية أيضاً. إن المكون الإفرازي هو شُدفة ذات وزن 70 كيلو دالتون من مستقبلة الجلوبولين المناعي البلمري (Polymeric)، والذي يُخلَّق من قبل الخلايا الظهارية وهو ضروروي لنقل الجلوبولين المناعي A الإفرازي ضمن تجويف المعي (الشكل 14-4). تربط مستقبلة الجلوبولين المناعي البلمري الجلوبولين المناعي A المثنوي، يتم التقام (Endocytosed) المركب و نقله عبر الهيولى إلى السطح الجوفي للخلية حيث يحدث حل بروتيني لمستقبلة

الجلوبولين المناعي البلمري. وكنتيجة لذلك يتم إطلاق الجلوبولين المناعي المثنوي في المعي مرتبطاً إلى الشدف الحالة للبروتينات من المستقبلة ويدعى الآن بالمكون الإفرازي. يثبت (Stabilize) المكون الإفرازي جزيئة الجلوبولين المناعي A الإفرازية ويحميها من هجمات الإنزيمات الحالة للبروتينات في المعي.



(الشكل 14-2): تنظيم وبنية النسيج اللمفاني المرتبط بالمعي

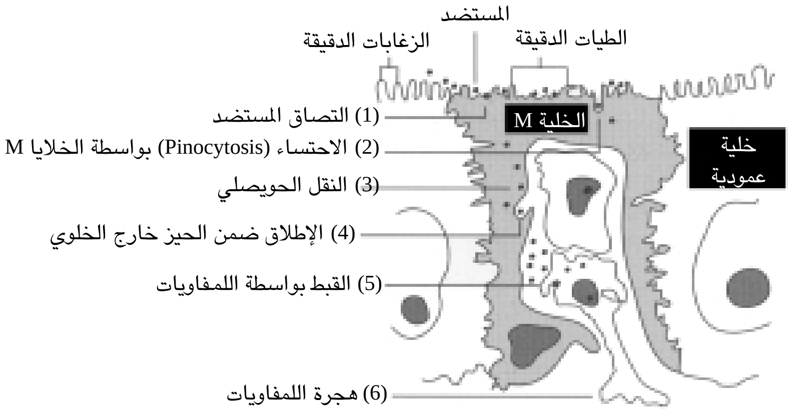
(الإطار 14-1): مقرات اللمفاويات في المعي

* تكدسات لمفانية منظمة (لطخات باير) تحت ظهارية المعي الدقيق الإنتهائي.

* لمفاويات ضمن طبقة الخلايا الظهارية (لمفاويات ضمن الظهارية).

* لمفاويات مبعثرة ضمن الصفيحة المخصوصة مع خلايا أخرى مؤهلة مناعياً.

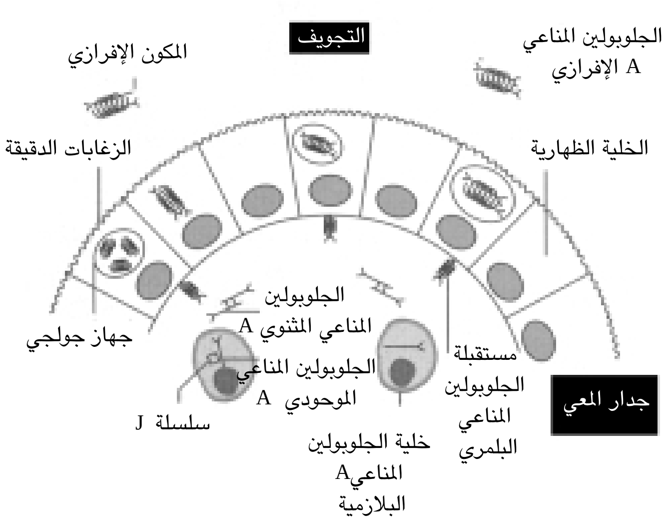
يُحيّد (Neutralizes) الجلوبولين المناعي A الإفرازي الڤيروسات، الجراثيم والذيفانات، يمنع التصاق المكروبات الممراضة إلى ظهارة المعى وكذا يحصر قبط المستضد إلى الجملة المناعية المجموعية و يدعى هذا الدور الاستبعاد المناعي (Immune exclusion).



(الشكل 14-3): المراحل المكتنفة في نقل المستضد من قبل خلايا M من تجويف الأمعاء إلى الحيز خارج الخلوي حيث يلتقط من قبل الخلايا المتغصنة واللمفاويات التائية

هناك مسلك هجرة مشابه للمفاويات التائية حيث تؤوب (Home) الأرومات التائية من العقد المساريقية نحو كلا الظهارية والصفيحة المخصوصة، تختلف اللمفاويات ضمن الظهارية من حيث النمط الفرداني ووظيفياً عن اللمفاويات في الدم المحيطي. نادراً ما تعبّر الخلايا التائية المحيطية مستضد اللمفاويات المخاطي البشري رقم 1 (HML-1) ولكن جميع اللمفاويات ضمن الظهارية تقريباً تفعل ذلك (الشكل 14-5) إن مستضد اللمفاويات المخاطي البشري رقم 1 (CD103) هو جزيء التصاق من عائلة انتجرين بيتا 7. وهو مهم في عملية أبابة اللمفاويات ضمن الظهارية ممكناً إياها من الارتباط بواسطة مستضد اللمفاويات المخاطي البشري 1

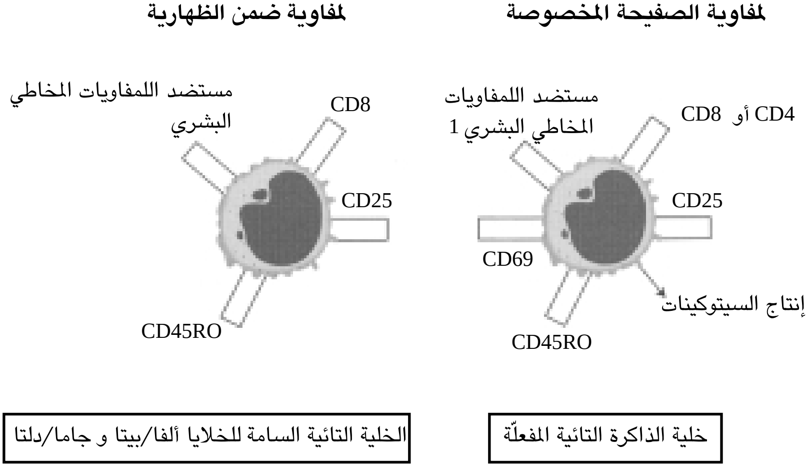
إلى لجينها (Ligand): E-cadherin المعبّر على الخلايا الظهارية. لا تعتبر اللمفاويات ضمن الظهارية تجمعاً متجانساً فحوالي 70٪ إيجابية CD8وتبدي زيادة في تعبير الشكل جاما/دلتا لمستقبلة الخلايا التائية مقارنة مع لمفاويات الدم المحيطي. تكون بعض اللمفاويات ضمن الظهارية سامة للخلايا في النماذج التجريبية وللبعض الآخر فعالية الخلية الفاتكة الطبيعية وهذه الوظائف هامة في السيطرة على عدوى الڤيروس المعوي (Enterovirus) ويبدو أن للمفاويات ضمن الظهارية دوراً في السيطرة على وظيفة الحاجز الخلوي الظهاري أي الإبلال. وعلى كل حال، فإن وظيفة اللمفاويات ضمن الظهارية غير معروفة في البشر.



(الشكل 14-4): تخليق ونقل الجلوبولين المناعي A الإفرازي عبر خلايا المعي الظهارية ضمن تجويف المعي

تشاهد أعداد ضخمة من اللمفاويات، الخلايا الفاتكة الطبيعية، الخلايا البدينة (Mast cells)، البلاعم والخلايا البلازمية في الصفيحة المخصوصة. يتم العثور على كلا اللمفاويات التائية والبائية ولكن الخلايا التائية تسيطر بنسبة 1:4 تقريباً. لا تتكاثر هذه الخلايا التائية بشكل جيد بعد تنبيه مستقبلة الخلية التائية مع أنها تنتج كميات كبيرة من السيتوكينات: الإنترلوكين 2، الإنترلوكين 4، الإنترفيرون جاما وعامل نخر الورم ألفا.

هناك العديد من أوجه التشابه بين النسج المخاطية اللمفانية للمِعَى وأعضاء مثل القصبات، الأثداء، الغدد اللعابية وعنق الرحم. إن الأرومات اللمفية من أي من هذه المقرات سوف تعيد تجمع كل النسيج اللمفاني المرتبط بالمخاطية في الحيوانات المعرضة للإشعاع مع تفضيل انتقائي بسيط لعضو المنشأ. إذا غُذيت النساء المرضعات بالمستضد تظهر أضداد نوعية من نوع الجلوبولين المناعي A في الحليب وتأوب اللمفاويات المشتقة من المِعَى إلى نسيج الثدي، الرئتين والغدد النكفية وكذلك عائدة نحو المعي. لذلك هناك بينة على وجود جملة مناعية مخاطية مشتركة. ولهذا مقتضى هام واحد على الأقل وهو: في النهاية قد يمكن إثبات إمكانية منح التحصين المناعي في مقر مخاطي ما عن طريق التمنيع في موضع آخر.



(الشكل 14-5): الأنماط الفردانية النموذجي للمفاويات المعي

CD691 : واصمة تفعيل . CD25: واصمة تفعيل . CD45ROواصمة خلية الذاكرة

14-1-2 طيف الاستجابة المناعية المعوية:

قد يؤدي تناول المستضدات لاستجابة مناعية موضعية أو مجموعية، أو للتحمل الفموي (عدم الاستجابة المناعية النوعية).

يمكن للمعي أن يُصعّد استجابة مناعية موضعية لمستضد ما بشكل مستقل

عن الاستجابة المجموعية، وكمثال فإن التمنيع ضد شلل الأطفال باستعمال لقاح سابين الفموي يمنح تحصيناً أفضل من لقاح سالك الذي يعطى حقناً بالرغم من أن كلاهما يحرض الأضداد المصلية من صف الجلوبولين المناعي G و A. إن الأضداد من نوع الجلوبولين المناعي A الموضعي المنتجة استجابة للقاح الفموي تحصر جزئياً قبط الڤيروس الممراض إلى الدوران.

هناك مجال من الجزيئات الكبروية (Macromolecules) والجسيمات (Particles) يتم امتصاصها من قبل الأمعاء إلى الدوران البابي أو المجموعي إما عبر الظهارية الغدية المغطية للزغابات أو الخلايا M المتخصصة. يمكن أن يظهر لغاية 2٪ من الحمل البروتيني القوتي بشكل سليم من الناحية المستضدية في الدوران. تخرب بالعات جيبانية (Sinusoidal) (خلايا كوبفر) في الكبد العديد من المستضدات ولكن نسبة كافية منها تمر عبر الكبد لإثارة إنتاج الأضداد مجموعياً وخاصة في الطحال. تذهب الأضداد المشكلة في الطحال بشكل مباشر إلى الدوران البابي لكي تتعقد مع المستضد الداخل. تشاهد المركبات المناعية الجائلة من الجلوبولين المناعي A والأضداد القوتية بشكل منتظم في الأشخاص الأسوياء بعد الوجبات.

هناك صفة فريدة للجملة المناعية المخاطية و هي قدرتها على التنظيم الهابط (Down-regulation) للاستجابات المناعية نحو المستضدات القوتية أو ما يدعى بالتحمل الفموي (Oral tolerance) ففي النماذج الحيوانية يتلو تناول المستضد فموياً حدوث تحد مستضدي مجموعي ينجم عنه انخفاض ملحوظ في مستويات الأضداد و المناعة المتوسطة خلوياً مقارنة مع الحيوانات التي لا يتم إطعامها المستضد أولاً. وقد أدى ذلك للمحاولات لعلاج الأمراض المناعية الذاتية في الإنسان بإعطاء المرضى المستضدات الذاتية (انظر الفصلين الخامس والسابع).

(الجدول 14-1): بعض النماذج على الاكتناف المناعي في الأمراض المعوية

1- العدوى بالجراثيم المُفوّعة:	التهاب المعدة والأمعاء
2- العوز المناعي، مثال الأولي أو الثانوي:	العدوى المزمنة بالمرضات المعوية الأورام المعوية
3- المناعة الذاتية، مثال الضمور المعدي:	فقر الدم الوبيل
4- فرط التحسس لمستضد قوتي:	الداء البطني الأرج الغذائي

تقود الجملة المناعية المعوية في الحالة السوية سيراً مرهفاً بين الأطراف غير المرغوبة (الجدول 14-1) للقصور المناعي. مع ما ينجم من التعرض للعوامل الممراضة المتناولة (كمثال: النتائج المعدية المعوية لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري) وفرط التحسس، مع الضرر الحاصل في كل مرة يتم فيها تناول المستضد المتعلق (مثال: الداء البطني Celiac disease).

14-2 ڤيروس العوز المناعي البشري (HIV):

14-2-1 ڤيروس العوز المناعي البشري والمعي:

يشكل السبيل المعوي هدفاً رئيسياً لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري. فحوالي نصف المرضى المصابين بعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري سيكون لديهم اكتناف معدي معوي في وقت ما والنتائج الفيزيولوجية المرضية سبب للمراضة الوخيمة، إن المظاهر الأكثر شيوعاً هي الإسهال، سوء الامتصاص ونقص الوزن وفي أفريقيا فان متلازمة النحول هذه تسمى بشكل متواتر بالداء النحيف (Slim disease).

(الحالة 14-1): متلازمة عوز المناعة المكتسب المتجلية بشكل التهاب الأمعاء بالسالمونيلة:

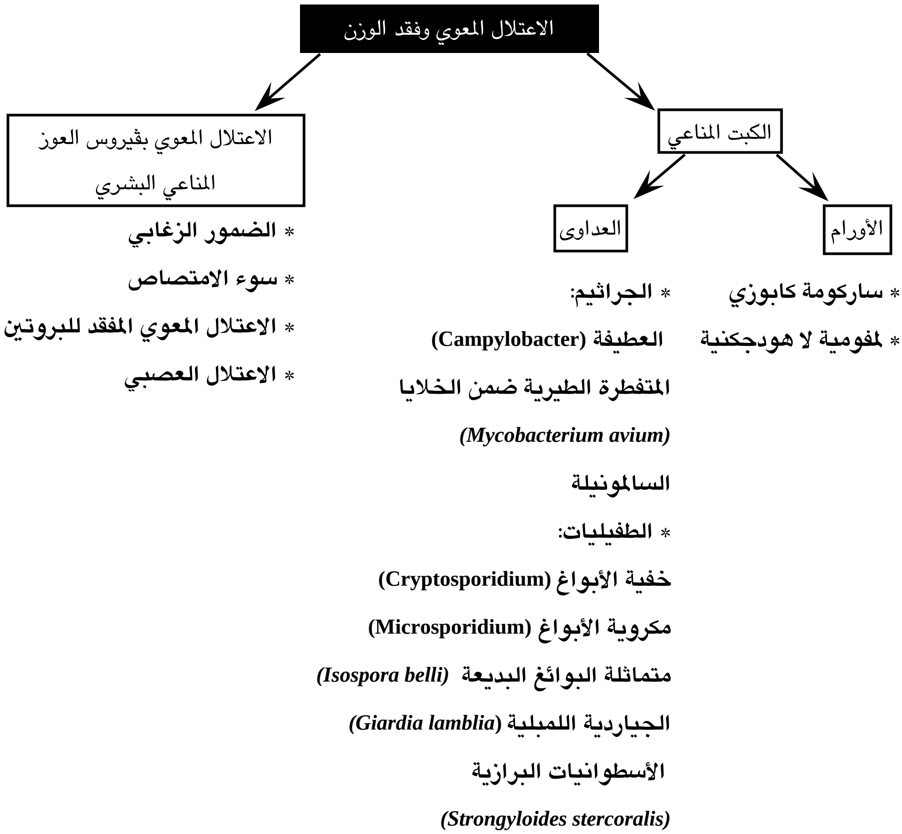
تظاهرت الحالة في موسيقي محترف يبلغ من العمر 44 عاماً بتاريخ يعود إلى سنتين خلتا من الدعث، التعرق الليلي والحمى. وقد فقد أكثر من 10 كيلوجرام من الوزن في الشهور الاثني عشرة الماضية. قبل أربعة أيام من دخول المستشفى ازداد سوء الحالة لديه مع حدوث حمى متأرجحة مرتفعة. كان المريض ثنائي الاتصالات الجنسية (Bisexual)، وكان آخر تماس لواطي لديه قبل ثلاثة سنوات. لدى الفحص كان المريض شاحباً ونحيلاً وكانت درجة الحرارة لديه 38.5°م. كان لديه صدفية شاملة بدون اعتلال مفصلي، مع وجود ضخامة لمفية متعممة. كان هناك قرحات حول الشرج و طغوات (Tags) جلدية شرجية.

أظهرت الاستقصاءات المخبرية انخفاض الهيموجلوبين 95جرام/ لتر، تعداد الكريات البيضاء 3.4 x $(10)^9$/ لتر مع قلة اللمفاويات الشديد 0.2 x $(10)^9$ لتر. كان البروتين التفاعلي C لديه 33 مليجرام/ لتر. تم عزل الهربس البسيط من مسحة حول الشرج، والمبيضات البيض من مسحة فموية. كان المستضد السطحي لالتهاب الكبد البائي B سلبياً لكن الضد اللبي كان إيجابياً، أظهرت عينة من البراز نمو السالمونيلة التيفية الفأرية *(Salmonella typhimurium)* زمرة B.

طيت المشورة للمريض ثم تم فحص أضداد ڤيروس العوز المناعي البشري وكانت إيجابية. أظهرت واصمات اللمفاويات السطحية استنزافاً مطلقاً للمفاويات (0.03 x $(10)^9$ CD4+// لتر ـ المدى السوي > 0.5) كان التشخيص متلازمة العوز المناعي المكتسب المتجلية بشكل التهاب الأمعاء بالسالمونيلة وإنتان الدم.

بعد ثلاثة أيام من دخول المستشفى ارتفعت حرارته ثانية وعزلت السالمونيلة أيضاً من مزارع الدم، استجاب انتان الدم لديه بسرعة للعلاج بالكلورأمفنيكول لكنه نكس مرتين بعد إيقاف المعالجة.

إن السير الإكلينيكي لعدوى السالمونيلة في المرضى المصابين بڤيروس العوز المناعي البشري أو متلازمة العوز المناعي المكتسب (الإيدز) مختلف بشكل صارخ عن العدوى المشاهدة في الأشخاص المؤهلين مناعياً (Immunocompetent). إن تواتر التجرثم الدموي أكبر بكثير (حوالي 85٪)، العدوى أكثر استدامةً ويصعب التخلص منها برغم المعالجة المناسبة ومن الشائع حدوث النكسات لدى إيقاف العلاج. فيما بعد تم إخراج المريض من المستشفى مع استعمال الأموكسيسيللين لأمد طويل بالإضافة إلى مشاركة قياسية من المعالجة بالأدوية المضادة للڤيروسات القهقرية (Antiretroviral) والاتقاء الأولي من عدوى المتكيسة الرئوية (انظر الفصل الثالث).



(الشكل 14-6): المظاهر المعدية المعوية لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري

يُعدي ڤيروس العوز المناعي البشري اللمفاويات والبلاعم ضمن المِعَى. يظن بأن الڤيروس يبدي تأثيره على المِعى مباشرة عن طريق عدوى الخلايا المعوية وبشكل غير مباشر عن طريق إضعاف الاستجابة المناعية المعوية مع ما يتلو ذلك من العدوى المزمنة بالعوامل الممراضة المعوية و تطور الأورام المعوية مثل اللمفومة وساركومة كابوزي (الشكل 14-6) إن التغير الرئيسي في المعي الدقيق هو ضمور الزغابات الجزئي القابل للكشف باكراً في التاريخ الطبيعي لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري. قد يُنقل ڤيروس العوز المناعي البشري بواسطة التغذية الثديية في الإنسان مما يوحي بأن الأمعاء هي موضع هام لدخول الڤيروس.

إن العوامل الممرضة المعوية التي تسبب العداوى المعوية هي من نفس الأنماط كما في الأشخاص المؤهلين مناعياً لكن الأعراض الإكلينيكية الناجمة عن هذه العداوى مزمنة، وتستمر مدى حياة المريض ويبقى علاج هذه العداوى مشكلة رئيسية بسبب أن بعض هذه الجراثيم لا يمكن التخلص منها بواسطة المضادات الحيوية.

3-14 التهاب المعدة:

(الحالة 2- 14) فقر الدم الوبيل (Pernicious anemia):

تظاهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 67 عاماً بتعب متزايد تدريجياً، ضيق نفس جهدي وتورم الكاحل. قبل سنتين وجد أنها مصابة بفقر دم وعولجت بالحديد فموياً بدون تحسن أعراضي. وقد فقدت ستة كيلوجرامات من الوزن مع نفيها أي تاريخ للقهم، عسر الهضم أو فقد الدم. لدى الفحص كانت المريضة شاحبة جداً مع علامات فشل القلب الاحتقاني.

أظهرت الاستقصاءات المخبرية انخفاضاً شديداً في الهيموجلوبين بمقدار (54 جرام/لتر) مع نقص تعداد الكريات البيضاء (3.7 x $(10)^9$/لتر) وتعداد الصفيحات (فقط 31 x $(10)^9$ / لتر). أظهر فحص الفلم الدموي وجود كبر ملحوظ في حجم الكريات الحمر وكان حجم الكرية الوسطي (112 فلمتولتر)، أظهر فحص نقي العظم تكون الكريات الحمر ذو الأرومات الضخمة (Megaloblastic erythropoiesis) مع غزارة مخازن الحديد. كان مستوى ڤيتامين B12 في المصل (40 نانو جرام/لتر - المدى السوي 670-900) لكن الفولات، حديد المصل والسعة الإجمالية الرابطة للحديد كانت سوية، احتوى المصل لديها أضداد الخلايا الجدارية المعدية من صف الجلوبولين المناعي G، والأضداد المحصرة للعامل الداخلي بإيجابية قوية (انظر في الأسفل). وجدت أيضاً أضداد مستضد الجسيمات الدقيقة الدرقية (Thyroid microsomal antigen) والجلوبولين الدرقي (Thyroglobulin). رغم أن المريضة كانت سوية الدرقية إكلينيكياً وكيميائياً حيوياً.

كانت المريضة مصابة بفقر الدم الوبيل ولذلك تم البدء بإعطائها حقن عضلية من الهيدروكسي كوبالامين (Hydroxycobalamin) بفواصل ثلاثة أشهر وبعد أربعة أيام من الحقنة الأولى ارتفع تعداد الشبكيات إلى 16٪.

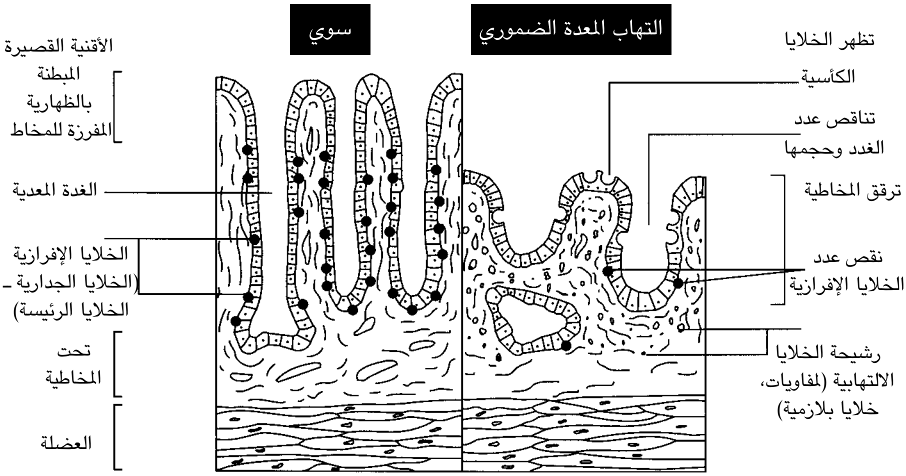
14-3-1 التهاب المعدة الضموري وفقر الدم الوبيل:

تحتوي المخاطية المعدية أنماطاً خلوية متعددة: الخلايا الجدارية التي تنتج الحمض والعامل الداخلي، الخلايا الرئيسة (Chief) التي تنتج مولد الببسين (Pepsinogen)، الخلايا الظهارية، خلايا العنق المخاطية والخلايا الغدية الصماء. الالتهاب المزمن لمخاطية المعدة (التهاب المعدة) شائع نسبياً ويترافق مع ضمور الغدد المعدية وفقد الخلايا الإفرازية المتخصصة (الشكل 14-7) يتم التعرف على نمطين رئيسيين من التهاب المعدة (الجدول 14-2) النمط «أ» متواسط مناعياً أما النمط «ب» فهو ليس مناعياً ذاتياً بل تسببه عدوى الملوية البوابية *(Helicobacter pylori)*. يرتبط التهاب المعدة المناعي الذاتي بأمراض مناعية ذاتية نوعية لأعضاء أخرى سواء في مرضى منفردين أوبشكل عائلي (الجدول 14-3).

(الجدول 14-2): أنماط التهاب المعدة

التجلي	النمط أ	النمط ب
ـ الارتباط	فقر الدم الوبيل	عدوى الملوية البوابية
ـ التهاب الغار	مستبقي للغار (القعر والجسم فقط)	التهاب الغار (يصاب كذلك القعر والجسم)
ـ تعداد خلايا الجاسترين في الغار	مرتفع	منخفض
ـ مستوى جاسترين المصل	مرتفع	منخفض
ـ إنتاج العامل الداخلي	منخفض	سوي
ـ إنتاج الحمض	منخفض (فقد حمض المعدة)	سوي أو منخفض
ـ الأضداد الذاتية المعدية:		
الخلايا الجدارية	موجودة	غائبة
العامل الداخلي	موجود	غائب
ـ أمراض المناعة الذاتية الأخرى	غالباً موجودة	غائبة
ـ خطر المرض الخبيث	سرطانة المعدة (الاختطار ثلاثة أضعاف)	سرطانة المعدة (الاختطار 2-6 أضعاف) لمفومة الخلايا البائية المعدية.

يتميز فقر الدم الوبيل بفقر دم كبير الخلايا بسبب سوء امتصاص الڤيتامين B12 وهو بدوره يكون ثانوياً لعوز إفراز العامل الداخلي وضمور المعدة. أغلب المرضى فوق سن الستين وتصاب النساء أكثر من الرجال (النسبة 2:3) لدى حوالي 2٪ من الأشخاص فوق سن الستين فقر دم وبيل غير مشخص. لا توجد صورة إكلينيكية نوعية، والمظاهر الأكثر شيوعاً هي التعب والضعف 90٪، ضيق النفس 70٪، المذل 30٪ واللسان المؤلم 25٪ وبالرغم من أن المظاهر العصبية نادرة نسبياً (حوالي5٪) فإن اكتناف الأعمدة الخلفية والجانبية للحبل الشوكي (تنكس النخاع المشترك دون الحاد) مضاعفة خطيرة قد لا تنعكس بعد العلاج بالڤيتامين B12.



(الشكل 14-7): تمثيل ترسيمي للمخاطية المعدية السوية والتغيرات الهيستولوجية المشاهدة في التهاب المعدة الضموري

أكثر من 90٪ من المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل ينتجون أضداداً لمستضد للخلايا الجدارية عدا العامل الداخلي. وهذه الأضداد تدعى أضداد الخلايا الجدارية المعدية (GPC ab) وتكشف بشكل شائع بالتألق المناعي غير المباشر (انظر الفصل التاسع عشر) وهدفها الجزيئي هو مضخة البروتون المعدية

(الهيدروجين ـ البوتاسيوم أتباز) (H+-K+ ATPase) المحتواة ضمن أغشية القنيوات المفرزة. تشاهد أضداد الخلية الجدارية المعدية في كل المرضى تقريباً المصابين بفقر الدم الوبيل وتمنح اختباراً مفيداً للتقصي، لأن هذه الأضداد قد توجد في أمراض أخرى ويعتمد التشخيص على كشف أضداد العامل الداخلي (الجدول 14-4).

(الجدول 14-3): مظاهر فقر الدم الوبيل المتوافقة مع المنشأ المناعي الذاتي

1- وجود الأضداد الذاتية لـ:

* قنيوات (Canaliculi)الخلايا الجدارية المعدية 90٪

* العامل الداخلي 70٪

* مستضدات الدرقية 50٪

2- التثبيط في المختبر لوظيفة الخلية الجدارية وتثبيط العامل الداخلي بالأضداد الذاتية.

3- الارتباط مع اضطرابات مناعية ذاتية أخرى:

* أمراض الدرقية المناعية الذاتية: الانسمام الدرقي

التهاب الدرقية لهاشيموتو

الوذمة المخاطية

* التهاب الغدة الكظرية المناعي الذاتي (داء أديسون)

* الداء السكري المعتمد على الإنسولين

* فشل المبيض الأولي

* البهق

* قصور الدريقات مجهول السبب

* الوهن العضلي الوبيل

4- حدوث فقر الدم الوبيل/ الحالات المناعية الذاتية الأخرى في الأقرباء:

* أقرباء الدرجة الأولى وخاصة الإناث (30٪ لديهم فقر الدم الوبيل)

* التوافق (Concordance) في التوائم أحادية الزيجوت

5- الاستجابة التجريبية الجيدة لأدوية الكبت المناعي:

* ازدياد امتصاص ڤيتامين B12

* بعض التجدد في الخلايا الجدارية

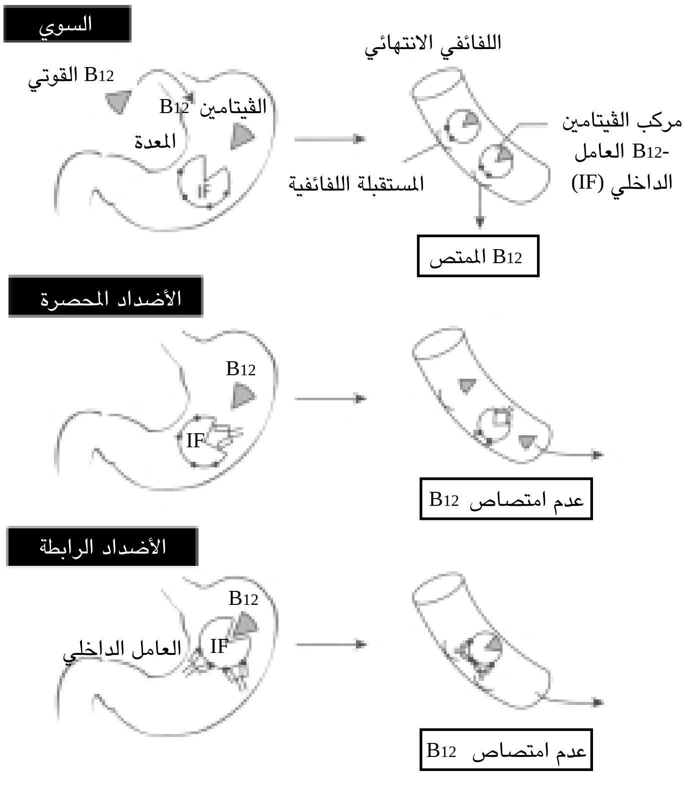
رغم أن أضداد الخلايا الجدارية تستطيع أن تثبت المتممة وأن تحل الخلايا الجدارية في المختبر، فمن غير المحتمل أن هذه الأضداد الذاتية تملك دوراً ممراضاً في الجسم، لأن مضخة البروتون المعدية (H+,K+,ATPase) لايمكن أن تطالها الأضداد الجائلة.

(الجدول 14-4): حدوث الأضداد الذاتية المعدية

الحالة	أضداد العامل الداخلي	أضداد العامل الداخلي
فقر الدم الوبيل	المصل 90٪ الجلوبولين المناعي G 65٪ الجلوبولين المناعي A 25٪ عصارة المعدة 70٪ الجلوبولين المناعي A	النمط المحصر 70٪ الجلوبولين المناعي G النمط الرابط 35٪ النمط المحصر 85٪ الجلوبولين المناعي A
أقرباء المصابين بفقر الدم الوبيل	30٪	1٪ >
أمراض مناعية ذاتية أخرى: ـ مرض الدرقية ـ الداء السكري ـ داء أديسون	20٪	٪ 5
فقر الدم بعوز الحديد	25٪	
البالغين الأصحاء:		
الإناث > 60 سنة	10٪	1٪ >
> 20 سنة	2٪	1٪ >
القيمة الإكلينيكية	اختبار تقصي	اختبار تشخيصي

تشير البينات من النماذج الفأرية أن الخلايا التائية +CD4 من نمط الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) تستهل التهاب المعدة المناعي الذاتي. إن نقل الخلايا التائية +CD4 التي تتعرف على الوحدة الفرعية بيتا من مضخة البروتون (H+,K+,ATPase) المعدية في الفئران الساذجة يتسبب في التهاب المعدة والأضداد المصلية للمستضد الهدفي. إن نقل الأضداد الذاتية والخلايا التائية +CD8 لا يملك هذه التأثيرات. ولا يعرف ما إذا كانت هذه الآلية مسؤولة أيضاً عن التهاب المعدة في فقر الدم الوبيل في الإنسان.

العامل الداخلي هو بروتين سكري ذو وزن 60 كيلو دالتون تنتجه الخلايا الجدارية المعدية. يرتبط بولع إلى الفيتامين B12 القوتي ويُنقل المركب الناتج إلى اللفائفي الانتهائي حيث يتم امتصاصه بعد الارتباط بمستقبلات العامل الداخلي على الخلايا اللفائفية. يكون سوء امتصاص الفيتامين B12 في المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل تالياً لعوز العامل الداخلي. وهناك آليتان مسؤولتان عن ذلك: الأولى التخريب المترقي للخلايا الجدارية المؤدي لفشل تشكيل العامل الداخلي. تتعلق وخامة الآفة المعدية بدرجة الخلل في إفراز العامل الداخلي. الثانية: ينتج المصابون بفقر الدم الوبيل أضداداً ذاتية تعيق الامتصاص لمركب العامل الداخلي ـ الفيتامين B12 في اللفائفي. وتم التعرف على نمطين من أضداد العامل الداخلي (الشكل 14-8) الأضداد المحصرة والموجهة نحو مقر الارتباط للفيتامين B12 على العامل الداخلي. والأضداد الرابطة التي تتفاعل مع محدد مستضدي على العامل الداخلي مختلف عن مقر ارتباط الفيتامين B12 وهذا الضد يمكن أن يتفاعل إما مع العامل الداخلي الحر أو مع مركب الفيتامين B12 ـ العامل الداخلي ليثبط الامتصاص (الشكل 14-8) نادراً ما تحدث الأضداد الرابطة بدون الأضداد المحصرة. تم تمييز الأضداد المحصرة في المصل بواسطة المقايسة المناعية الإشعاعية (Radioimmunoassay) (انظر الفصل التاسع عشر)، لكن وجود كميات كبيرة من الفيتامين B12 الحر في الدوران (مثلاً: بعد إعطاء حقنة الفيتامين) قد تعطي نتائج إيجابية كاذبة.



(الشكل 14-8): أنماط أضداد العامل الداخلي وتأثيرها على امتصاص الفيتامين B 12

بالرغم من أن أضداد العامل الداخلي توجد بشكل أكثر تواتراً في عصارة المعدة من مصل المصابين بفقر الدم الوبيل (الجدول 14-4) لكن اختبار المصل أكثر ملائمة. أضداد العامل الداخلي نوعية ونادراً ما تحدث في غياب فقر الدم الوبيل الصريح أو الكامن. إن أضداد العامل الداخلي مكتنفة في سوء امتصاص فيتامين B12 ونتائجه الإكلينيكية.

14-4 الأمراض المعدية المعوية المحرضة بالغذاء:

14-4-1 الأرج الغذائي:

يمتلك الأطباء والعامة مفهوماً مختلفاً للأرج الغذائي. يعتقد حتى 20٪ من البالغين المصابين بالأرج بأن أعراضهم معتمدة على الغذاء بالرغم من أن الإثبات الموضوعي للانتشار هو حوالي 1٪. هناك عدد محدود من الأغذية مسؤول عن أغلب حالات الأرج الغذائي الحقيقي ويوفر تاريخ الحالة أغلب الدلائل التشخيصية. يتعرض بعض المرضى لتفاعلات تأقية حادة مهددة للحياة وعلى سبيل المثال الأرج للفول السوداني، بينما يتعرض البعض الآخر لتفاعلات معدية معوية موضعة مع الإسهال، النزف وفشل النمو وكمثال عدم تحمل لبن البقر.

هناك بعض الظروف حيث يتعرض المرضى لأعراض مؤلمة متعلقة بالغذاء حيث لا يمكن إثباتها بالاختبارات الموضوعية أو بالتحدي الغذائي. في العديد من هذه الحالات أعراض غير نموذجية أو غير نوعية وتتضمن أغذية نادراً ما تتهم في التفاعلات الأرجية. ومن غير المناسب فيمثل هؤلاء المرضى أن تعنون الحالة باسم الأرج الغذائي بدون بينات على التفاعل المناعي للغذاء.

نوقش الأرج الغذائي وعدم التحمل بشكل أكثر تفصيلاً في الفصل الرابع.

14-4-2 الداء البطني:

الداء البطني أو الاعتلال المعوي بالتحسس للجلوتين هو اعتلال معوي للأمعاء الدقيقة شائع نسبياً وينجم عن فرط التحسس المناعي للجلوتين المتناول في الأشخاص المستعدين جينياً.

أكثر انتشاراً في الأوربيين ونادر في الصينيين أو الأفريقيين ـ الكاريبيين، معدل الحدوث في المملكة المتحدة واحد لكل ألف (1000:1) بالرغم من أن مسح التقصي للسكان على أساس اختبار الأضداد اقترحت انتشاراً بمعدل واحد لكل مائة وخمسين 150:1)

(الحالة 14-3) الداء البطني:

راجعت طاهية مدرسة تبلغ من العمر 35 عاماً طبيب الأسنان بسبب تاريخ مرضي مدته ثلاثون شهراً من ألم الفم واللسان؛ وقد عولجت بالمعجون الفموي المكون من ترايامسينولون (Triamcinolon) بدون تحسن. وبعد ثلاثة أشهر تطور لديها لين في البراز وألم بطني معمم غامض. ولدى سؤال المريضة أقرت أنها كانت تشعر بالتعب لمدة سنتين مع فقد وزن 8 كيلوجرام خلال الأشهر الستة الأخيرة بالرغم من أن الشهية كانت جيدة. تعرضت المريضة خلال الحمل الثاني و الثالث لديها لفقر دم متوسط بعوز حمض الفوليك. لم يكن هناك تاريخ عائلي لمرض معدي معوي ولم تشاهد شواذ بالفحص.

أظهرت الاستقصاءات المخبرية فقر دم كبير الخلايا لكن تعداد الكريات البيضاء والصفيحات والشبكيات كان سوياً. أظهر فحص الفلم الدموي أجسام هاول ـ جولي (Howell-Jolly) متعددة (شُدَف Fragments من مواد نووية ضمن خلايا الدم الحمراء) موحية بقصور الطحال. كشف فحص نقي العظم تكوين كريات حمر فعال مع مظاهر باكرة للأرومات الضخمة بدون وجود حديد قابل للتلوين. هذه المظاهر خاصة بالعوز المشترك للحديد والفولات/ ڤيتامين B12، وأثبتت الاختبارات المختبرية ذلك (جدول الحالة 14-1) على ضوء الفلم الدموي و سوء امتصاص الدسم فإن التشخيص الأكثر احتمالاً كان الداء البطني. كان المصل إيجابياً للأضداد من صف الجلوبولين المناعي A للإندوميزيوم (Endomysium) ولديها مستويات مرتفعة من أضداد الجلوبولين المناعي A و G للجليادين (Gliaden) مما يدعم التشخيص الإكلينيكي بقوة. أجريت خزعة للصائم وأظهرت نمطاً معوجاً من الزغابات القزمة تحت المجهر التسليخي وضموراً زغابياً دون كلي مع ازدياد ملحوظ في اللمفاويات ضمن الظهارية والتهاباً مزمناً في الصفيحة المخصوصة.

تم فرض حمية صارمة خالية من الجلوتين مع إعطاء إضافات حمض الفوليك، الحديد والكالسيوم، وبعد سنة واحدة اكتسبت من الوزن 4.8 كيلوجرام، أظهرت خزعة الصائم المعادة تحسناً في تهندس الزغابات، وهذا التحسن الذي تلا سحب الجلوتين أثبت تشخيص الداء البطني وعلى المريضة الالتزام بهذا القوت الخالي من الجلوتين مدى الحياة.

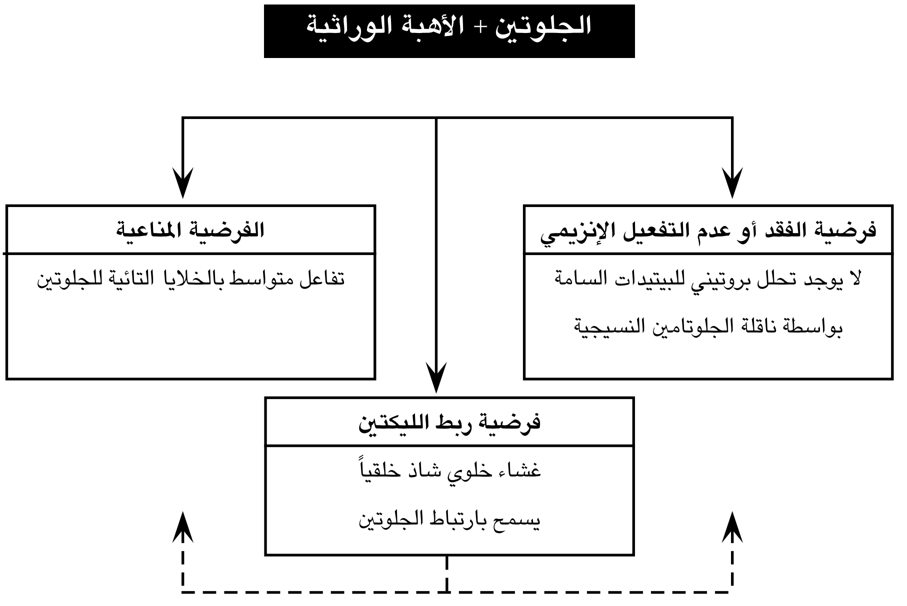
(الجدول 14-1 ج الاستقصاءات المختبرية في (الحالة 14-3)

التحليل		
* فقر الدم:		
* الحليلة (Analyte)	القيمة	المدى السوي
ـ الهيموجلوبين	107	160-120 جرام/لتر
ـ حجم الخلايا الوسطي	102	90-80 فلمتولتر
ـ حديد المصل	5.9	29-14 ميكرومول/لتر
ـ السعة الإجمالية الرابطة للحديد	85	72-54 ميكرومول/لتر
ـ فولات المصل	1	13-2 ميكروجرام/لتر
ـ فولات الكرية الحمراء	52	600-165 ميكروجرام/لتر
ـ ڤيتامين B12 في المصل	197	600-160 نانوجرام/لتر
* سوء الامتصاص:		
* الحليلة	القيمة	المدى السوي
ـ ألبومين المصل	27	50-30 جرام /لتر
ـ كالسيوم المصل	2.22	2.6-2.33ملي مول /لتر
ـ فوسفات المصل	0.74	1.45-0.8ملي مول /لتر
ـ الفسفاتاز القلوية في المصل	70	85-20 وحدة دولية /لتر
ـ الجلوبولين المناعي G في المصل	8.2	19-7.2 جرام /لتر
ـ الجلوبولين المناعي A في المصل	3.9	5-0.8 جرام /لتر
ـ إطراح الدهون في البراز	25	< 17 ملي مول/يوم
ـ أضداد الإندوميزيوم المصلية (صنف الجلوبولين المناعي A)	إيجابي	
ـ أضداد الجليادين (صنف الجلوبولين المناعي A)	إيجابي	

المادة المؤذية هي الجلوتين (مجموعة من البروتينات الموجودة في الحبوب مثل: القمح، الشيلم والشعير)، أظهرت التجارب التجزيئية أن المكون المسبب للضرر هو عديد ببتيدات (الوزن الجزيئي 7 كيلودالتون) داخل جزيء الجليادين لكن بنيته لا تزال مجهولة. افترضت ثلاث نظريات سببية رئيسية (الشكل 14-9) وأكثرها شعبية النظرية المناعية. وبالرغم من أن قدراً معتبراً من الظواهر المناعية تم تسجيلها في الداء البطني، فليس هناك برهان قطعي على أن الآليات المناعية تسبب الضرر، والبينات (الجدول 14-5) غير مباشرة بشكل كبير.

الآفة الهيستولوجية المميزة في الحالات غير المعالجة هي فقد الزغابات السوية مع ازدياد ملحوظ في عدد اللمفاويات التائية ضمن الظهارة و خاصة تلك التي تعبِّر مستقبلات الخلايا التائية جاما/دلتا (الشكل 14-10)، تزول الرشيحة بعد المعالجة بقوت خالي من الجلوتين مما يوحي بأن الضرر المعوي قد يكون ناجماً عن تفاعل خلوي متوسط خلوياً للجلوتين. هناك رشيحة خلوية مختلطة ضمن الصفيحة المخصوصة بالخلايا البلازمية، اللمفاويات +CD4 المحرضة، البلاعم والخلايا البدينة والأسسات.

هناك عاملين مهمين بشكل واضح في إمراض الداء البطني: التعرض للجلوتين والأهبة للتفاعل معه. وبالرغم من أن دور الجلوتين قد تم التعرف عليه منذ خمسين سنة، فإن الآلية التي تسبب ضرر الزغابات لازالت تخمينية. يشبه الضرر الزغابي ما يشاهد في النماذج الحيوانية التجريبية المكتنفة الإصابة المتوسطة بالخلايا التائية وفي الاعتلال المعوي المشاهد في داء الطعم حيال الثوي (Graft versus host disease) (انظر الفصل الثامن). وبالتالي يُظن بأن جزيئات الصف الثاني من مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) على الخلايا المقدمة للمستضد تعرّض الببتيدات المعالجة إلى الخلايا التائية المؤهلة مناعياً، محرضة فرط التحسس المناعي. والمحرض البيئي الرئيسي هو الجليادين المتناول بالرغم من أن مستضدات متفاعلة بشكل متصالب من الفيروسات الغدانية قد تلعب دوراً. تم عزل خلايا تائية مقيدة من نمط مستضد الكريات البيض البشرية DQ2 نوعية للجليادين من الأمعاء الدقيقة لمرضى الداء البطني، وشوهد ارتشاح الخلايا التائية في ظهارية المعي الدقيق خلال ساعات من التعرض للجلوتين. ومهما كانت آلية الضرر، فإن المرضى المصابين بالداء البطني يظلون متحسسين للجلوتين طيلة حياتهم.



(الشكل 14-9): السببيات المحتملة للداء البطني. وهذه ليست استثنائية بشكل متبادل

يحدث الداء البطني في العائلات: 10-20٪ في أقرباء الدرجة الأولى، 40٪ في الأشقاء متماثلي مستضد الكريات البيض البشرية وحوالي 75٪ من التوائم أحاديي الزيجوت لديهم الحالة. يرتبط الداء البطني في الأوربيين بشكل قوي مع وراثة مستضد التوافق النسيجي HLA-DQ2، ويحمل أغلب مرضى الداء البطني أليل الاختطار ولكن ذلك يشاهد في 20٪ من التعداد العام للسكان أيضاً. وبالتالي يبدو من المحتمل أن هناك جين آخر على الأقل غير مرتبط بمستضد الكريات البيض البشرية مكتنف في تحديد الاستعداد للمرض. إن غياب التواؤم التام في التوائم المتماثلة يشير لوجود عوامل أخرى مكتنفة ومن المحتمل أنها بيئية.

(الجدول 14-5): المظاهر المناعية للداء البطني

* **الأضداد الجائلة:** ـ أضداد الجلوبولين المناعي A ضد الإندوميزيوم

ـ أضداد الجلوبولين المناعي A و G ضد الجليادين

* **الآفة المخاطية:** الارتشاح بالخلايا اللمفانية المؤهلة مناعياً

* **العوامل الجينية:**

ـ عائلي

ـ مترافق مع مستضد الكريات البيض البشرية DR3، DQ2 أو (DQ2،DR5/7)

* **الأمراض المناعية الذاتية المرافقة:**

ـ التهاب الجلد الهربسي الشكل

ـ التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي

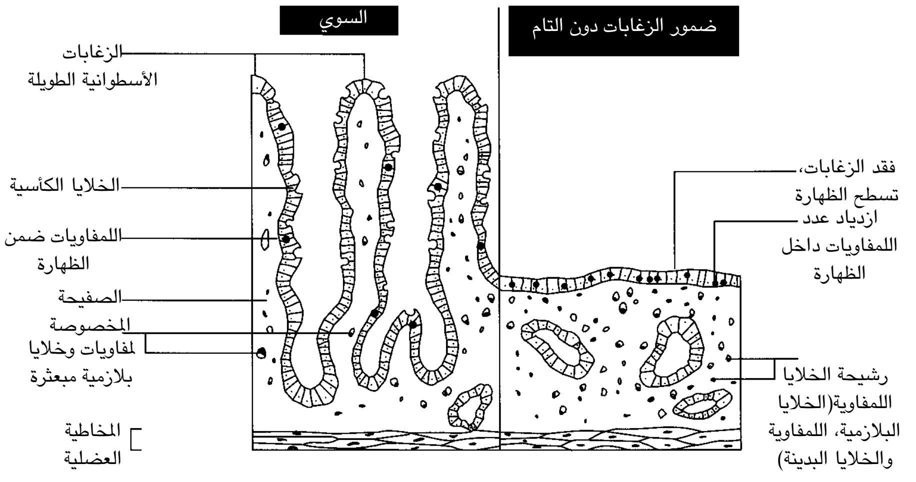
* **الاضطرابات الصماوية:** مرض الدرقية، داء أديسون، الداء السكري

* **الاضطرابات الروماتزمية:** الذئبة الحمامية المجموعية، التهاب المفصل الروماتويدي، متلازمة شوجرن

* **المضاعفات المناعية:** ـ نقص نشاط الطحال

ـ تطور اللمفومة

قد يقدم مرضى الداء البطني بعدة طرق: تتجلى نسبة قليلة بمظاهر سوء الامتصاص النموذجية، ويتطور في الآخرين فقر دم، تعب، فقد وزن، ألم عظمي، قرحات فمية قلاعية، التهاب أعصاب، مرض نفسي، تأخر النمو أو حتى العقم. وقد لا يُتوصل للتشخيص لأشهر أو سنوات كما في (الحالة 14-3) الفحص التشخيصي الأساسي الوحيد هو خزعة الصائم. وعلى كل حال، فإن الاختبارات المناعية مفيدة جداً وهي ذات نمطين : 1- الأضداد ضد خلاصات الجلوتين أو الجليادين و 2- الاختبارات للأضداد الذاتية المحرضة بالجلوتين ضد النسيج الضام مثل الريتيكولين (Reticulin) أو الإندوميزيوم.



(الشكل 14-10): تمثيل ترسيمي للمخاطية الصائمية السوية والتغيرات الهيستولوجية المشاهدة في مرضى الداء البطني

إن أضداد الجلوبولين المناعي A ضد الريتيكولين من نسج الجرذ أو الإندوميزيوم من مريء الرئيسيات (Primates) أو الحبل السري البشري تكشف نفس مستضدات النسيج الضام المعبرة في ركائز مختلفة. تم تمييز هذا المستضد حديثاً باسم ناقلة الجلوتامين النسيجي (Tissue transglutaminase) وهو إنزيم ترميمي نسيجي بوزن 85 كيلو دالتون يُطلق خلال الإصابة النسيجية وقابل للربط المتصالب للكولاجين. وبما أن الجليادين غني بالجلوتامين، فهو يستطيع أن يعمل كركازة لناقلة الجلوتامين النسيجي.

إن النوعية والحساسية التشخيصية لاشتراك أضداد الجلوبولين المناعي G و A ضد الجليادين وأضداد الجلوبولين المناعي A للإندوميزيوم حوالي 95٪. وبالتالي يمكن استعمالها لتقصي السكان ذوي الاختطار بسبب الوراثة، المظاهر خارج المعوية أو الاضطرابات المرافقة (الجدول 14-5). وتظهر هذه الاختبارات أن الداء البطني أقل تشخيصاً من اللازم. و بينما لا يمكن للاختبارات المناعية أن تحل محل الخزعة التشخيصية فيمكن استخدامها لاختيار المرضى الذين يحتاجون

لإجراء الخزعة.

إن الداء البطني حالة محتملة الخباثة (Premalignant): يكون اختطار لمفومة الخلايا التائية أكثر بخمسين مرة من عموم السكان. وهناك ازدياد في تواتر سرطانة الصائم، المريء والحنجرة. ينقص العلاج بالقوت الخالي من الجلوتين احتمال حدوث الأمراض الخبيثة التالية في الأمعاء الدقيقة. ولا يعرف لماذا تحدث الخباثات و لكن يشاهد الجين الورمي c-myc (Oncogene c-myc) في الخلايا المعوية الصائمية في طور النضج، وخاصة في الداء البطني غير المعالج. لذلك، فإن التنبيه المستديم بالجلوتين قد تؤدي إلى التكاثر الخبيث للنسيج اللمفاني.

إن التهاب الجلد الهربسي الشكل هو طفح جلدي فقاعي يترافق بآفة مشابهة للداء البطني في الصائم في 75٪ من المرضى (انظر الفصل الحادي عشر). تتحسن المورفولوجيا المعوية بقوت خال من الجلوتين، وإذا كان التحديد القوتي (Dietary restriction) صارماً بما فيه الكفاية، فإن الآفة الجلدية قد تهجع أيضاً. إن الخلفية الجينية لالتهاب الجلد الهربسي الشكل مماثلة للداء البطني، هناك انتشار مزداد للنمط الفرداني من مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) B8 HLA، DR3، DQ2. تظهر خزعة الآفة الجلدية ترسبات الجلوبولين المناعي A ومكون المتممة الثالث تحت الغشاء القاعدي الظهاري، من المحتمل أن هذه الآفات تمثل الضرر الناجم عن المركب المناعي بالجلوبولين المناعي A الناشئ في مخاطية الأمعاء بعد تناول الجلوتين.

5-14 الاعتلال المعوي المناعي الذاتي:

يصاب بعض الأطفال باعتلال معوي وخيم شامل لا يكون ناجماً عن الداء البطني، عدم تحمل بروتين لبن البقر أو الأشكال الأخرى المميزة من المرض المعوي المتعلق بالغذاء. بعض هؤلاء الأشخاص لديهم اعتلال معوي مناعي ذاتي يتصف بالإسهال المطول المرتبط غالباً مع أضداد ذاتية نوعية للعضو وتاريخ عائلي للمرض المناعي الذاتي. تم وصف نمطين من الأضداد ضد المِعَى الجائلة:

1- الأضداد ضد الخلايا الظهارية للمعى مع تضرر الخلية الظهارية وتكللها (Blunting).

2- الأضداد ضد الخلايا الكأسية مع تخريب الخلايا الكأسية ولكن الخلايا الظهارية والزغابات تكون سليمة.

(الحالة 14-4) داء كرون (Crohn’s disease):

أُدخلت امرأة تبلغ من العمر 30 عاماً المستشفى بسبب تاريخ مرضي مدته أربعة أسابيع من إسهال مدمى متزايد وألم بطني، وقد فقدت ثلاثة كيلوجرامات من وزنها. المريضة مدخنة 25سيجارة يومياً.

لدى الفحص لم تكن مصابة بفقر الدم إكلينيكياً، وعدا عن وجود حرارة بقدر 37.8°م وإيلام بسيط في الحفرة الحرقفية اليمنى فلم يكن هناك علامات فيزيائية شاذة. كان العجان سليماً لكن الفحص بالمنظار السيني لمسافة 15 سنتمتر أظهر مخاطية محمرة حبيبية مع وجود مخاط قيحي ونزف بالتماس.

أظهرت الاستقصاءات المخبرية انخفاض الهيموجلوبين (108جرام/لتر) مع ارتفاع البروتين التفاعلي C (67 مليجرام/لتر) مع سواء تعداد الكريات البيضاء. كانت اليوريا، الكهارل، ڤيتامين B12 المصلي، الفولات، الحديد، الفيريتين والسعة الرابطة للحديد كلها سوية. كان بروتين المصل الكلي (54 جرام/لتر ـ المدى السوي 62-82) وكان ألبومين المصل (29 جرام/لتر ـ المدى السوي 35-50). لم يتم كشف أضداد مستضد العدلات الهيولية (ANCA)، لم يكشف فحص البراز والزرع وجود بيوض أو العطيفة (Campylobacter). كما لم يكتشف ذيفان المطثية العسيرة *(Clostridium difficile)* في البراز.

أظهرت خزعة المستقيم المأخوذة أثناء تنظير السين باحة صغيرة من تقرح الظهارية السطحية مع كمية جديرة بالاعتبار من المخاط القيحي. وُجدت العديد من خراجات الخبايا. احتوت الصفيحة المخصوصة رشيحة مفرطة من اللمفاويات، الخلايا البلازمية والبلاعم. وُجد ورمين حبيبيين غير متجبنين. كانت هذه المظاهر خاصة بداء كرون الذي يصيب القولون. أجري تسريب الباريوم للمعي الدقيق وتنظير القولون لتقييم امتداد المرض. وشوهدت تضيقات التهابية في عدد من المقرات المنفصلة (آفات متخطاة) في القولون الصاعد والمعترض. عولجت المريضة بالكورتيكوستيرويدات وشوط علاجي لمدة ثلاثة أشهر من المترونيدازول مع حدوث تحسن أعراضي، نصحت المريضة بإصرار على ترك التدخين.

6-14 مرض الأمعاء الالتهابي

1-6-14 داء كرون والتهاب القولون التقرحي:

إن التهاب القولون التقرحي وداء كرون هي اضطرابات التهابية مزمنة تصيب السبيل المعدي المعوي مع ميل للهدأة والنكس. (الجدول 14-6). يصيب التهاب القولون التقرحي القولون فقط وتقتصر الإصابة على الطبقة المخاطية. من الناحية الأخرى قد يصيب داء كرون أي جزء من السبيل المعدي المعوي من الفم وحتى الشرج، بالرغم من أن المكان الأكثر تواتراً للإصابة هو المنطقة اللفائفية الأعورية. قد يصيب القولون منفرداً وعندها يجب تمييزه عن التهاب القولون التقرحي والأمراض الأخرى المسببة لالتهاب القولون القطعي مثل السل، اللمفومة المعوية، التهاب القولون اللمفاوي أو الكولاجيني ويترافق الأخير مع الاستعمال المديد لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية، يوضع التشخيص في كلتا الحالتين بالاستعانة بالتنظير الداخلي، الخزعة والدراسة الشعاعية. في الحقيقة ليس للاختبارات المناعية دور في التقييم الروتيني لأمراض الأمعاء الالتهابية بالرغم من أن بروتينات الطور الحاد (مثل أورسوموكويد Orsomocoid والبروتين التفاعلي C) مفيدة في مراقبة فعالية المرض واستجابتها للعلاج. حديثاً أُوضحت الأضداد ضد مستضدات العدلات الهيولية (ANCA) في مصل المصابين بأمراض الأمعاء الالتهابية وخاصة التهاب القولون التقرحي. إن طرز تلوين هذه الأضداد مختلف عن ذلك الخاص بـ cANCA و pANCA (الفصل التاسع عشر) لكن المستضد الهدفي مجهول.

يكمن الاهتمام المناعي في هذه الحالات في سببياتها وإمراضها. توحي العديد من المظاهر الإكلينيكية بشكل غير مباشر بإمراض متوسط مناعياً بما في ذلك حدوث التقرحات القلاعية، التهاب القزحية، الحمامى العقدة والتهاب المفصل، الارتباط مع الاضطرابات مثل التهاب الفقار المقسط أو التهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي واستجابتها للأدوية الكابتة للمناعة.

(الجدول 14-6): بعض الاختلافات بين التهاب القولون التقرحي وداء كرون

	التهاب القولون التقرحي	داء كرون
مقر المرض	القولون	أي جزء من السبيل المعدي المعوي
الالتهاب	المخاطية	عبر الجدار، ورامي حبيبي
مرتسم السيتوكينات	الخلايا التائية المساعدة 2	الخلايا التائية المساعدة 1
إيجابية الأضداد ضد العدلات الهيولية	٪80-50	٪20-5
العوامل الجينية	HLA-DR2	-
الاختطار في أقرباء الدرجة الأولى	10 x	30 x

هذه الأمراض مميزة من الناحية الهيستولوجية. يكتنف الالتهاب العابر للجدار في داء كرون اللمفاويات، الخلايا البلازمية، اليوزينيات وهناك تشكيل لأورام حبيبية. هناك ارتشاح للمخاطية في التهاب القولون التقرحي بالعدلات وكذلك الخلايا البلازمية واليوزينيات. ومع ازدياد وخامة المرض يحدث تقرح مع فقد الخلايا الكأسية وتتشكل خراجات الخبايا. وبالمقارنة مع الأمعاء السوية تبدي الأمعاء المصابة تعبيراً متزايداً لمستضدات الصف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على الخلايا الظهارية وعلى ظهارة الأوعية والقنوات اللمفية، بينما تعبر اللمفاويات التائية و البلاعم المرتشحة ضمن الصفيحة المخصوصة واصمات التفعيل مثل CD25 (مستقبلة الإنترلوكين 2) كما في الأنماط الأخرى من الالتهاب.

بينما لا يزال سبب الالتهاب في داء كرون والتهاب القولون التقرحي مجهولاً فإنه قد يعكس إما استجابة مناعية مناسبة لعدوى نوعية مستديمة لكنها لازالت مجهولة أو استجابة مناعية غير مناسبة لبكتريا تجويفية (luminal) سوية. توحي النماذج الحيوانية بوجود دور للجراثيم التجويفية. يؤدي التداول الجيني للكادهيرينات (Cadherins) في الفئران لزعزعة الموصلات المحكمة بين الخلايا ويؤدي للالتهاب المعوي المزمن، بينما يسبب حذف جينات سيتوكينات نوعية

(الإنترلوكين 10 في الفئران «المصروعة» Knock-out mice) حدوث داء مشابه لداء كرون بوجود النبيت التجويفي السوي.

وهكذا، فإن إصابة الخلية الظهارية أو سوء تنظيم عمليات التعافي السوية قد تمكن السموم الباطنية التجويفية من تحريض التحرر الزائد للسيتوكينات سليفة الالتهابية (الإنترلوكين 1، الإنترلوكين 6، الإنترلوكين 8، وعامل نخر الورم ألفا) من اللمفاويات التائية المعوية. يزداد إنتاج عامل نخر الورم ألفا في الإنسان في المخاطية المعوية لمرضى داء كرون وقد سببت المعالجة التجريبية بأضداد عامل نخر الورم ألفا تحسناً قصير الأمد في المرضى المقاومين لأشكال المعالجة الأخرى.

تؤهب العوامل الجينية المرضى لتطور التهاب القولون التقرحي أو داء كرون. لدى أشقاء المرضى اختطار أكبر لحدوث داء كرون x 30 أو التهاب القولون التقرحي x 10 أكثر من عموم السكان. تسبب الجينات المتعددة ازدياد الاختطار. إن التوافق في التوائم أحادية الزيجوت في داء كرون هو 45٪ فقط لذلك فإن عوامل بيئية يجب أن تتدخل. أغلب مرضى داء كرون (70٪) مدخنين بينما في التهاب القولون التقرحي 5٪ ليسوا كذلك.

برغم جهود البحث الجديرة بالاعتبار هذه، فإن سببيات وإمراض مرض الأمعاء الالتهابي لا تزال غامضة.

14-7 التهاب الكبد الڤيروسي:

14-7-1 التهاب الكبد A:

التهاب الكبد الڤيروسي هو عدوى تصيب الكبد يسببها واحد من طيف ڤيروسات التهابات الكبد النوعية (الجدول 14-7). قد تسبب الڤيروسات الأخرى مثل الڤيروس المضخم للخلايا، ڤيروس إبشتاين ـ بار، ڤيروس الهربس البسيط والحصبة الألمانية التهاب الكبد أيضاً.

(الحالة 14-5) التهاب الكبد A:

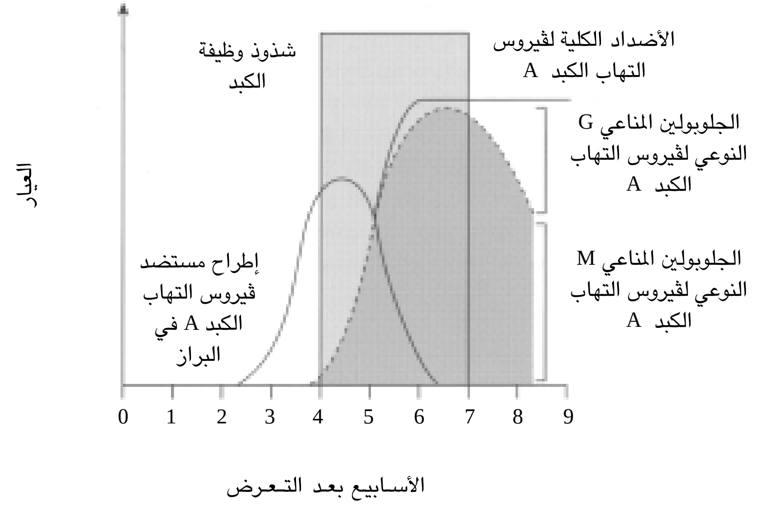
تظاهرت الحالة في شاب يبلغ من العمر 18 عاماً بتاريخ مرضي مدته عشرة أيام من القهم، الغثيان والانزعاج البطني العلوي. عانى المريض قبل أسبوعين من ألم مفصلي بسيط في أصابعه استمر لمدة يومين. المريض يدخن 20 سيجارة في اليوم عادة ويشرب 2-3 باينت (Pint) [مكيال يساوي 473.13 لتر] من البيرة يومياً ولكنه لم يدخن أو يشرب أياً منهما لعدة أيام. وقد لاحظ أن البول لديه كان داكناً أكثر من السوي. لم يكن هناك تاريخ طبي جدير بالاعتبار. لدى الفحص كانت الحرارة سوية ولكنه مصاباً باليرقان. لم يكن هناك آثار حقن إبر على ساعديه. كما كان الكبد مجسوساً ومئلاماً.

شخصت الحالة بأنها التهاب الكبد وأثبت التشخيص بالاستقصاءات الروتينية. كان بيليروبين المصل (48 ميكرومول/لتر ـ المدى السوي 1-20) مع ارتفاع مستويات الإنزيمات الكبدية، ناقلة الأمين الأسبارتية AST (895 وحدة دولية /لتر ـ المدى السوي 5-45) وناقلة الأمين الألانينية ALT (760 وحدة دولية/لتر ـ المدى السوي 5-30) والفسفاتاز القلوية (128وحدة دولية /لتر ـ المدى السوي 20-85).

كان اختبار البقعة الوحيدة (Monospot) لكثرة الوحيدات العدوائي سلبياً. كما كان مستضد التهاب الكبد B السطحي سلبياً أيضاً مع وجود أضداد الجلوبولين المناعيM قابلة للكشف ضد ڤيروس التهاب الكبد A. تم تدبير المريض بصورة محافظة في المنزل. لا توجد معالجة فعالة ضد عدوى التهاب الكبد A بالرغم من أن الراحة قد تكون مفيدة. تلاشت البينات الإكلينيكية والكيميائية الحيوية لتضرر الخلية الكبدية خلال الأسابيع الأربعة التالية لكنه استمر يشعر بعدم الارتياح بشكل غامض لمدة عدة أشهر. أظهر فحص الدم بعد ستة أشهر وجود الضد من نوع الجلوبولين المناعي G لالتهاب الكبد A.

ينجم التهاب الكبد A (الجدول 14-7) عن ڤيروس بيكورناوي (Picornavirus) رناوي صغير، يتنسخ (Replicate) في المعي والكبد. يسبب ڤيروس التهاب الكبد A مرضاً بسيطاً أو غير ملحوظ في الأطفال أو البالغين الشباب. يمكن إثبات التشخيص إما بإيضاح الڤيروس في البراز أو بكشف ارتفاع الأضداد النوعية (الشكل 14-11)، عادة ما يُعوّل على اختبارات الأضداد بشكل أكثر لأن الڤيروس يكون غالباً قد تم التخلص منه بشكل كامل قبل أن يطلب المريض

العون الطبي. يحتوي المصل المأخوذ خلال أسابيع قليلة من بدء حدوث الأعراض أضداداً ضد التهاب الكبد A والتي تكون في الغالب من صف الجلوبولين المناعي M بشكل مطلق ، يشير وجود هذه الأضداد إلى العدوى الحديثة.



(الشكل 14-11): الاستجابة المناعية الخلطية في عدوى ڤيروس التهاب الكبد A

(الجدول 14-7): مقارنة بين المظاهر الرئيسية لالتهابات الكبد A و B و C و E

	نمط التهاب الكبد			
	A	B	C	E
* **نمط القيروس**	رنا (RNA)	دنا(DNA)	رنا (RNA)	رنا (RNA)
* **فترة الحضانة** (أيام)				
ـ المتوسط	30	70	50	40
ـ المدى	45-15	180-50	150-15	60-15
* **الانتقال**			70	50
ـ تلقيح الدم	+	+++	+++	−
ـ برازي فموي	+++	+	−	+++
ـ جنسي	−	++	+	−
ـ عمودي (عبر المشيمة)	−	+++	+	−
* **عمر المريض**	أي عمر (الشبان عادة)	أي عمر	أي عمر	أي عمر (البالغين الشبان عادة)
* **وخامة العدوى**	بسيطة	أحياناً وخيمة	بسيطة	بسيطة لكن قد تكون خاطفة في الحمل
* **الإزمان**	نادر جداً	شائع	شائع جداً	نادر
* **المظاهر خارج الكبدية**	نادر	شائع	نادر	نادر
* **تطور الورم الكبدي**	نادر جداً	شائع	شائع	نادر

إن إمراض تضرر الخلية الكبدية في التهاب الكبد القيروسي مجهول. قد يكون القيروس نفسه مسبباً لاعتلال الخلية، أو أن تتسبب الاستجابة المناعية تجاه القيروس في تخريب الخلايا الكبدية المصابة بالعدوى كما افترض في التهاب الكبد

B، تميل العدوى لأن تكون أبسط كلما صغر سن المريض، يتعافى أغلب المرضى المصابون بالتهاب الكبد A بشكل تام، أما التطور إلى الالتهاب المزمن أو التشمع فهو شديد الندرة.

تعتمد المراقبة الوبائية لالتهاب الكبد A بشكل كبير على مقاييس عالية من إجراءات الصحة الشخصية والتخلص المناسب من مياه المجارير. إن الانتشار من شخص لآخر شائع في المجتمعات المغلقة. أما في البلدان التي تكون طرق التخلص من مياه المجارير بدائية فيها فيكون التهاب الكبد A مستوطناً كما ظهر في الفاشية (Outbreak) الكبرى التي شملت 1.2 مليون شخص في الصين عام 1988. يحقق الجلوبولين المناعي السوي البشري تحصيناً بحوالي 80٪ ضد التهاب الكبد A لفترة 3-4 شهور وذلك للمسافرين أو للمخالطين اللصيقين للمرضى المصابين. وللوقاية طويلة الأمد،فإن اللقاح المعطل بالفورمالين يحقق تحصيناً 97٪ضد العدوى ويستمر لمدة 7-10 سنوات.

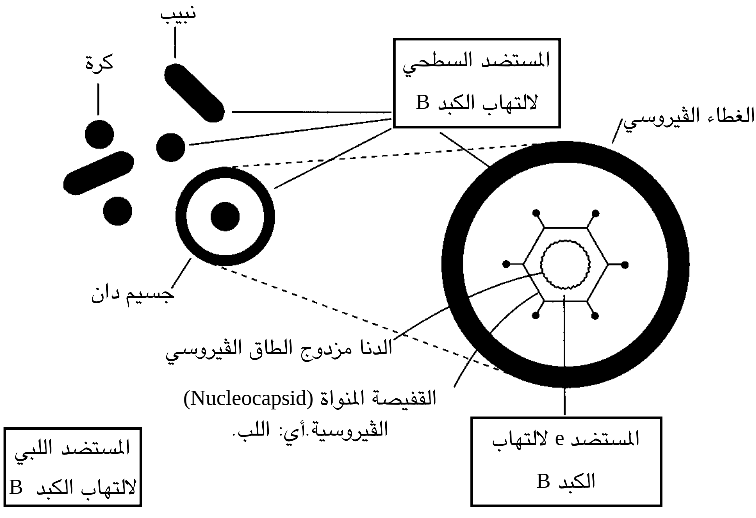
2-7-14 التهاب الكبد B:

التهاب الكبد B أحد أكثر العداوى انتشاراً في الإنسان والمسبب الأكثر شيوعاً لمرض الكبد حول العالم. وبشكل عام، فإن الانتشار منخفض في البلدان الباردة المتطورة ومرتفع في البلدان الحارة النامية. قد ينتشر ڤيروس التهاب الكبد B بعدة طرق (انظر الجدول 14-7) لكن أكثر من نصف المرضى في البلدان الغربية يذكرون قصة تلقيح (Inoculation) حدث الانتقال بكميات ضئيلة لدم مصاب بالعدوى أو لمنتجات دموية لدى استعمال محاقن مشتركة أو غير معقمة، الإبر غير المعقمة في الوشم والوخز الإبري أو بسبب الإجراءات الجراحية أو السنية. إن معدل الانتقال بسبب الإصابة بوخزة الإبرة قد يكون مرتفعاً بنسبة 20-30٪ مقارنة بنسبة 3٪ لالتهاب الكبد C و 0,3٪ لڤيروس العوز المناعي البشري. ينتقل ڤيروس التهاب الكبد B بالطريق الجنسي أيضاً وخاصة فيمن يملكون شركاء جنسيين متعددين. هناك اختطار كبير لعدوى الرضع أثناء الحمل في النساء إيجابيات التهاب الكبد B. كلما كانت الإصابة باكرة أثناء الحياة، كان احتمال تطور المرض إلى مرحلة الحامل أكبر. وفي الواقع فإن كل الرضع الذين يصابون بالعدوى في

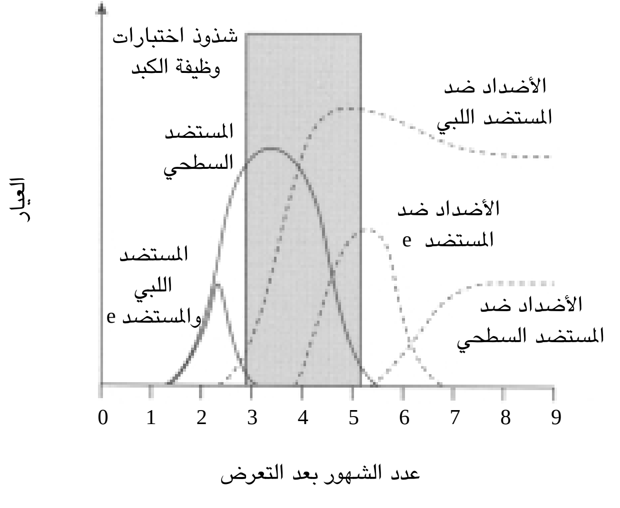
مـرحلة الوليـد يصـبـحـون حـاملين مـزمنين و هذا هو الـطريق المسـيطر للانتـقـال في البلدان التي يكون التهاب الكبد B فيـها مسـتوطناً بشـكل كبير. ولقد قُدِّر وجود حـوالي 300 مليـون شـخص حـامل في العـالم. وفي المملكة المتـحـدة يُعـتـقـد بأن 0.1-3.0٪ من التعداد العام للسكان هم حاملين، أما في أفريقيا الاستوائية، الصين وجنوب شرق آسيا، فإن هذه النسبة ترتفع إلى 8-35٪

يكشف الفحص بالمجهر الإلكتروني للمصل المنعدي بالتهاب الكبد B وجود ثلاثة أنماط من الجسيمات: كرات، أنابيب وجسيمات دان Dane (الشكل 14-12) يشـاهد المسـتـضـد السطحي لالتـهـاب الكبـد B (HbsAg) على سطوح أنماط الجسيمات الثلاثة المذكورة. هناك مستضد ثان يترافق مع اللب (HbcAg)، بينما هناك مستضد ثالث يدعى مستضد التهاب الكبد e (HbeAg) والذي يتوضع ضمن لب الجسيم الڤيروسي.

قد تمر عدوى التهاب الكبد Bالحادة بشكل غير ملحوظ أو تترافق بأعراض غـامـضـة فـقط. وعلى كل حـال تؤدي العـدوى بشـكل نموذجي لظهـور المسـتـضـد السطحي في الدم قبل أسبوعين أو أكثر من حدوث شذوذ اختبارات الكبد الكيميائية الحـيوية أو حـدوث الأعـراض (الشكل 14-13) يبـقى المسـتـضـد السطحي قـابلاً للكشف عادة لغاية طور النقاهة. ولأن المسـتـضـد e يظهـر بسـرعة بعد المسـتـضـد السطحي ويرتبط بشكل لصيق مع مستضد اللب الداخلي والدنا الڤيروسي، فإن المستضد يعتبر مقياساً جيداً للإعداء (Infectivity) تظهر الأضداد من صنف الجلوبولين المناعي M للمستضد اللبي بشكل باكر وهي واصم مُعوَّل عليه للعدوى الحادة الحالية، أما أضداد الجلوبولين المناعي G ضد المستضد اللبي فهي تشير إلى عدوى سابقة. يترافق التعافي الإكلينيكي وتصفية الڤيروس باختفاء المستضد e ومن ثم المسـتـضـد السطحي مع الكشف التـالي لأضـداد هـذه المسـتـضـدات خـلال النقاهـة (الشكل 14-13) يتم إثبـات تشـخـيص عدوى التـهـاب الكبـد B في الحـيـاة العملية عادة باكتشاف المستضد السطحي في المصول المجموعة في طور المرض الحاد أو بإظهار ارتفاع عيار أضداد المستضد اللبي.



(الشكل 14-12): مبيان ترسيمي للأنماط المورفولوجية الثلاثة للجسيمات الموجودة في التهاب الكبد B، إن جزيء دان هو المعدي



(الشكل 14-13): الاستجابات المناعية الخلطية في عدوى التهاب الكبد B الحاد

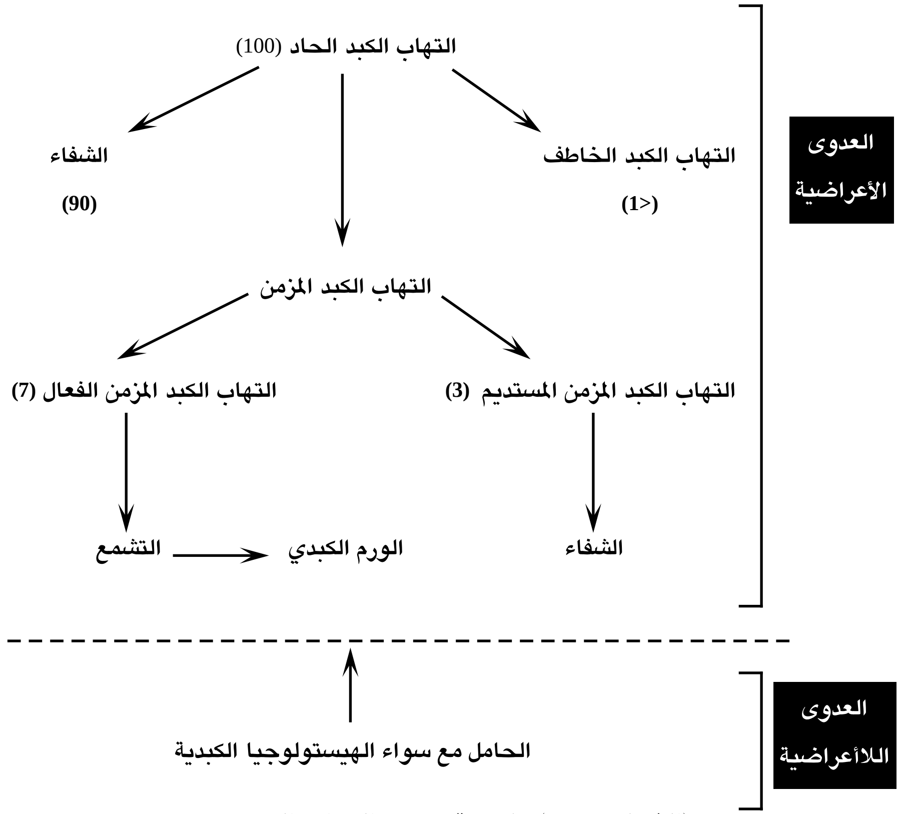
يُعرّف المرضى الذين يستديم لديهم المستضد السطحي في المصل لأكثر من ستة شهور بالحاملين (Carriers)، وهم قد يكونون مصدر اختطار مرتفع أو منخفض لعدوى الآخرين اعتماداً على وجود أو غياب المستضد e بالترتيب. بشكل عام، فإن معدل الانتقال التالي لإصابة التلقيح (Inoculation) بمادة إيجابية المستضد السطحي هو حوالي 5٪. إذا كان المريض إيجابي المستضد e أيضاً يرتفع معدل الانتقال لما فوق 20٪ لكنه ينخفض إلى 0.1٪ فقط إذا كان المريض إيجابياً لأضداد المستضد e. هذه الإختطارات مهمة للعاملين في المدى الصحي: ففي المملكة المتحدة لا يستطيع العاملين إيجابيي المستضد e إجراء عمليات جائرة (Invasive) محتملة التعرض (Exposure-prone) على المرضى وبالتالي، فإن جميع العاملين في المجال الصحي في الدول المتقدمة يتم تمنيعهم بلقاح التهاب الكبد B.

يكتنف التخلص من العدوى في التهاب الكبد B الحاد الانحلال المناعي للخلايا المنعدية وإزالة جسيمات الفيروس المُعدي. تعتبر الخلايا التائية السامة مسؤولة عن تدمير الخلايا الكبدية المنعدية، بينما تستعدل آليات معتمدة على الأضداد الجسيمات الفيروسية خارج الخلايا وبذلك تمنع انتشار العدوى إلى الخلايا الكبدية الأخرى. لا يعتبر التهاب الكبد B مسبباً لاعتلال الخلايا بشكل مباشر وتنجم الإصابة الكبدية عن الاستجابات المناعية للثوي لهذه المستضدات على سطح الخلية.

يرتبط التهاب الكبد الحاد الخاطف مع تصفية سريعة شاذة للمستضد السطحي والمستضد e، مما يشير إلى استجابة مناعية مفرطة تسبب ضرراً ذاتياً، وبالعكس فإن المرضى منقوصي المناعة يتطور لديهم مرض دون إكلينيكي عادة مع استدامة الفيروس.

تميز ثلاثة أشكال من الحمل المزمن لالتهاب الكبد B: التهاب الكبد المزمن الفعال، التهاب الكبد المزمن المستديم، والحمل مع سواء الهيستولوجيا الكبدية النسبي. إن حوالي 10٪ من البالغين الأصحاء سابقاً وأكثر من 90٪ من الأطفال المولودين لأمهات إيجابيات المستضد e ويصبحون حاملين مزمنين (الشكل 14-14). ويبدي أغلب هؤلاء في خزعة الكبد مظهر التهاب الكبد المزمن الفعال،

وبالعكس فإن حاملي المستضد السطحي الذين لا يوجد لديهم تاريخ سابق لالتهاب الكبد الأعراضي يكون لديهم عادة التهاب الكبد المزمن المستديم أو سواء الهيستولوجيا الكبدية النسبي. ومن المحتمل أن هذه المجموعة من الحاملين قد أصيبوا بالعدوى في مرحلة الوليد حيث قد يؤدي عدم النضج النسبي للجهاز المناعي لتحمل المستضد السطحي. تكون الاستجابة للكائنات الحية الأخرى المصادفة في أعمار تالية سوية تماماً.



(الشكل 14-14): نتيجة عدوى التهاب الكبد B

من المحتمل أن تكون المضاعفات خارج الكبد نتيجة ترسب المركبات المناعية الجائلة المكونة من المستضدات الڤيروسية وأضداد الثوي. يمكن لبعض المركبات وخاصة المشكلة في حالة فرط المستضد أن تترسب في الكلية وتسبب التهاب كبيبات الكلى، أما المركبات المكونة في حالة فرط الأضداد فهي ضخمة وتتواجد

عادة كآفات التهاب وعائي. تم وصف وجود المستضد السطحي لالتهاب الكبد B في الدم في بعض المرضى المصابين بالتهاب الشرايين العقدي (انظر الفصل العاشر) أو وجود الجلوبولينات البردية في الدم المختلط الأساسي (انظر الفصل التاسع).

إن السرطانة الكبدية الخلوية الأولية (الورم الكبدي) ورم شائع في البلدان التي تتميز بانتشار مرتفع لحاملي الالتهاب الكبدي B. يميل الحاملين لتطور الورم الكبدي لديهم أكثر بـ 300 مرة من غير الحاملين. يشاهد ارتفاع مستوى البروتين الجنيني ألفا في 30-95٪ من المرضى المصابين بالورم الكبدي (وذلك حسب السلسلة) ويوفر واصمة تشخيصية مفيدة.

أظهر عدد من التجارب أن المعالجة بالإنترفيرون ألفا لمدة تزيد على الثلاثة أشهر هي معالجة فعالة في حوالي 40-50٪ من مرضى عدوى التهاب الكبد B المزمنة. يحتمل أن تكون الاستجابة أكثر 6 مرات فيمن لديهم تركيزات منخفضة من دنا فيروس التهاب الكبد B في المصل عمن تكون هذه التركيزات مرتفعة لديهم. تكون الهدآت عادة ذات أمد طويل ويتلوها فقد المستضد e، المستضد السطحي والدلائل الأخرى على التنسخ الفيروسي الباقي.

أُجري زرع الكبد في مرضى مصابين بالتشمع بسبب التهاب الكبد B والبقيا على المدى الطويل كانت ضعيفة مع نكس التهاب الكبد في 96٪ من الطعوم.

تُتخذ إجراءات وقائية عديدة للحد من حدوث عدوى التهاب الكبد B:

1- منع الحاملين ذوي الاختطار المرتفع من إجراء العمليات محتملة التعرض.

2- نقص حدوث التهاب الكبد B بعد نقل الدم بشكل كبير بواسطة تقصي المستضد السطحي في المتبرعين بالدم.

3- إن جلوبولين التهاب الكبد B المناعي المأخوذ من المرضى الناقهين ذو قيمة اتقائية للأشخاص بعد التعرض الوحيد الحاد لدم المرضى إيجابيي المستضد السطحي.

4- يستطب التمنيع الفعال.

يتوفر لقاح التهاب الكبد B كمستضد سطحي مهندس جينياً ومدرج في ناقل خميري (انظر الفصل السابع)؛ اللقاح مكلف ولكنه أمين وفعال، معدل التحصين أكثر من 80٪ في البالغين و 90٪ في الوليدين بالرغم من ترافق عدة عوامل مع الاستجابة دون المثلى(Suboptimal) (الجدول 14-8)، مدة التحصين هي 5-2 سنوات على الأقل في أغلب الناس لكن تعتمد على عيار الأضداد الناتج. إذا كنا نود التخلص من التهاب الكبد B وعواقبه فهناك حاجة للتمنيع في أرجاء العالم. في بعض الدول المستوطنة يتم تمنيع كل الرضع الوليدين بلقاح التهاب الكبد B مع إعطاء جلوبولين التهاب الكبد B المناعي في نفس الوقت بما يدعى التمنيع الفعال السلبي . إن كلفة اللقاح معيقة لمخططات التمنيع الشامل لكن منظمة الصحة العالمية توصي بتمنيع التهاب الكبد B الروتيني للبلدان التي بإمكانها شراء اللقاح ولديها معدل الحاملين أكثر من 2.5٪ من السكان.

(الجدول 14-8): العوامل المترافقة مع استجابة دون مثالية (Suboptimal) للقاح التهاب الكبد B

* السن
* التأهب الجيني ـ استجابات منخفضة في مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) B8,DR3
* الكحولية
* السمنة ـ التحصين أكبر إذا أعطي اللقاح في العضلة الدالية عنه في الردف
* الكبت المناعي ـ بما في ذلك العدوى بڤيروس العوز المناعي البشري
* طفرة إفلات الڤيروس ـ قد يختلف الڤيروس الطبيعي عن اللقاح

(الحالة 14-6) مرض الكبد المحرض بالتهاب الكبد C:

في عمر الأربعة وعشرين عاماً شخصت حالة هذا الرجل الذي يبلغ حالياً 38 سنة بأن لديه العوز المناعي الشائع المتغير (Common variable immunodeficiency) (انظر الفصل الثالث)، عولجت الحالة بدئياً بحقن الجاما جلوبولين عضلياً ثم غيرت إلى الجلوبولين المناعي وريدياً بفواصل ثلاثة أسابيع. و قد تعرض لتفاعلات ضائرة بعد كل مرة يسرب فيها الجلوبولين وريدياً بسبب المستوى العالي من الأضداد لكميات ضئيلة من الجلوبولين المناعي A في مستحضر الجلوبولين المناعي الوريدي. وفي النهاية تم تحويله إلى مستحضر لا يحوي إلا كميات شديدة الضآلة من الجلوبولين المناعي A والذي تم تحمله بشكل جيد واستمر المريض بصحة جيدة لسنوات عديدة.

في أوائل 1994، لوحظت شذوذات اختبارات وظيفة الكبد أثناء المراقبة الروتينية للحالة وكذلك في عدة مرضى آخرين في المملكة المتحدة. وفي نفس الوقت لوحظت حالات من احتمال عدوى التهاب الكبد C بعد استعمال نفس منتج الجلوبولين المناعي الوريدي في السويد وإسبانيا. وقد أُثبت أن كل هؤلاء المرضى بما في ذلك هذه الحالة قد تلقوا نفس الوجيبة (Batch) من الجلوبولين المناعي الوريدي الذي ظهر أنه إيجابي لرنا ڤيروس التهاب الكبد C بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز PCR (انظر الفصل التاسع عشر). وعلى كل حال، وخلافاً لكل الحالات، فإن المرض الكبدي المحرض بالتهاب الكبد C في هذه الحالة سلك سيراً شديد العدوانية خلال فترة عشرة أشهر بحدوث خمس نوبات من وهيج (Flare) التهاب الكبد الحاد الأعراضي الوخيم حيث ارتفعت ناقلات الأمين الكبدية لديه إلى حوالي (1100وحدة دولية/لتر ـ المدى السوي 2-50) مع ركود صفراوي إكلينيكي وكيميائي حيوي. عولج المريض بحقن الإنترفيرون ألفا تحت الجلد ثلاث مرات أسبوعياً لمدة ستة أشهر، وعلى كل حال فقد بقي تفاعل سلسلة البوليمراز لديه إيجابياً لڤيروس التهاب الكبد C واستمرت اختبارات وظيفة الكبد لديه بالتأرجح. أعطي المريض بعد ذلك علاجاً مشتركاً بالإنترفيرون ألفا والريباڤيرين لمدة أربعة أشهر أخرى ولكن الأعراض الوخيمة استمرت لديه فقد فَقَد 24 كيلوجرام من الوزن وأظهرت خزعات الكبد لديه ترقياً من التهاب الكبد البسيط وقت التشخيص إلى التهاب الكبد المزمن الفعال الوخيم و قريباً من التشمع في أقل من سنتين.

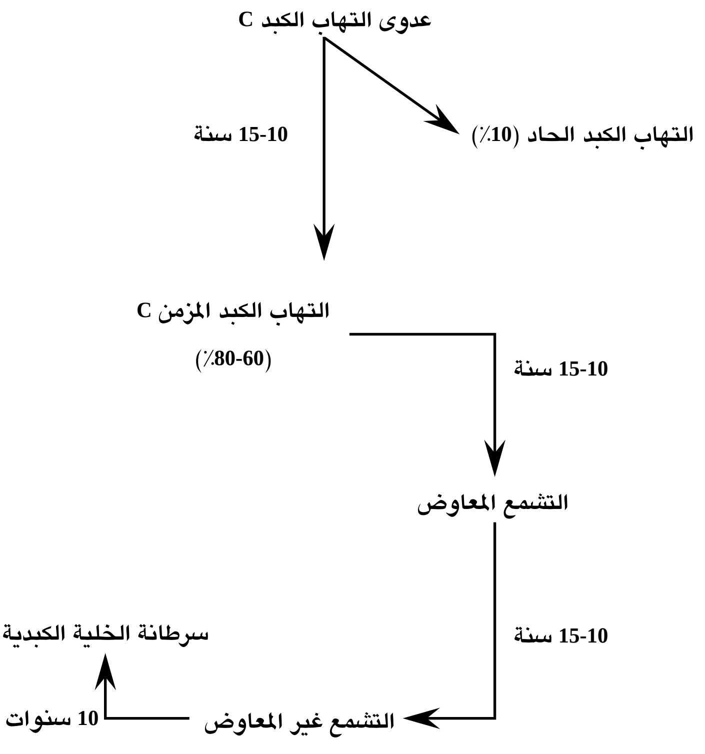
تم تحويل المريض لاعتبار زرع الكبد لديه بعد دراسة تامة للمآل الوخيم لديه والنتيجة المجهولة على المدى الطويل للزرع في التهاب الكبد C (انظر الفصل الثامن). تم قبول المريض من قبل مركز الزرع و تلقى كبداً جثياً (Cadaveric) سوي الوضع (Orthotopic) بعد شهرين. كانت العملية خالية من المشاكل بشكل ملحوظ وتعافى بشكل جيد بعد العمل الجراحي. أعطي القليل من الكبت المناعي لإنقاص اختطار التنسخ الڤيروسي ثم أُعطي ثانية الإنترفيرون ألفا والريباڤيرين. وقد عانى العديد من التأثيرات الجانبية من علاجه ولكنه تحسن بشكل بطيء. أظهرت خزعات الكبد بعد الزرع التهاباً كبدياً بسيطاً ولكن بعد ثلاثة سنوات من الزرع كان جيداً من الناحية الإكلينيكية واكتسب من الوزن 11 كيلوجراماً وعاد إلى عمله.

14-7-3 التهاب الكبد C:

توطد خلال السبعينيات من القرن العشرين أن العديد من حالات التهاب الكبد بعد نقل الدم لم تكن بسبب عدوى التهاب الكبد A ولا B ودعيت الڤيروسات المسؤولة بڤيروسات التهاب الكبد اللا A واللا B (NANB)، ولكن من المعلوم الآن أن كل حالات التهاب الكبد بعد نقل الدم تقريباً تحدث بسبب ڤيروس التهاب الكبد C وهو ڤيروس رناوي . ڤيروس التهاب الكبد C هو عامل شديد الاختلاف فهناك ستة أنماط جينية وسلسلة من الأنماط الفرعية والعديد منها تصنف جغرافياً.

بالرغم من أن التهاب الكبد C أول ما عرف و ميز مترافقاً مع نقل الدم، فإن طريق الانتقال هذا يعد مسؤولاً عن جزء بسيط من حالات التهاب الكبد C في المملكة المتحدة. إن وجود تاريخ معاقرة المخدرات وريدياً هو عامل الاختطار الأكثر شيوعاً حيث يصبح حوالي 70٪ من مدمني المخدرات إيجابيين لأضداد التهاب الكبد C مقارنة مع حوالي 0.2٪ لحالات تبرع الدم. يبدو أن الاختطار يزداد قليلاً في العاملين في مجال الرعاية الصحية. تم ذكر الانتقال الجنسي وحوالي الولادة (Perinatal) ولكنها طرق غير كفؤة ذات نسبة اختطار 5٪ من العدوى من الشريك أو الأم المصابة بالتهاب الكبد C.

تتميز عدوى التهاب الكبد C إكلينيكياً (انظر الجدول 14-5) بفترة حضانة حوالي 50 يوما. تكون العدوى الحادة بسيطة عادة و بدون أعراض، يصاب 10٪ من المرضى باليرقان فقط ونادراً ما تكون سبباً للفشل الكبدي الخاطف (Fulminant). لعدوى التهاب الكبد C تاريخ طبيعي مركب غير معروف بشكل تام بعد (الشكل 14-15). يتطور التهاب الكبد المزمن في 60-80٪ من المرضى وهؤلاء في اختطار من حدوث التشمع بعد 20-30 سنة من العدوى غالباً وسرطانة الخلية الكبدية بعد 10 سنوات أخرى. لوحظ حدوث ترقي أكثر سرعة في بعض المرضى معوزي الأضداد الذين حصلت العدوى لديهم عن طريق العلاج بالجلوبولينات المناعية كما في (الحالة 14-6).



(الشكل 14-15): نتيجة عدوى التهاب الكبد C

يعتمد تشخيص عدوى التهاب الكبد Cعلى كشف ارتفاع عيار الأضداد (ضد ڤيروس التهاب الكبد C). إن مستويات مستضد التهاب الكبد C الجائلة هي دون مجال الكشف لكن يتوفر تفاعل سلسلة البوليمراز. يمكن أن يُعثر على دلائل عدوى التهاب الكبد C في 60-95٪ من حالات التهاب الكبد اللا A واللا B المرتبطة بنقل الدم.وفي حوالي 50٪ من حالات التهاب الكبد اللا A واللا Bغير المرتبط بنقل الدم. إن إدراج تقصي متبرعي الدم بحثاً عن ضد ڤيروس التهاب الكبد C في عام 1991 قد أنقص من تواتر التهاب الكبد المرتبط بنقل الدم بشكل ملحوظ.

تعيد المعالجة بالإنترفيرون ألفا مستويات ناقلات الأمين إلى السوي وتحسن هيستولوجيا الكبد في 50٪ من المرضى المعالجين لمدة ستة أشهر. ولسوء الحظ،

فإن نصف حالات الاستجابة البدئية تنكس بسرعة. بشكل عام، يحدث التحسن الثابت في 10-20٪ فقط من المرضى غير المنتقين لمدة 6-12 شهر بعد العلاج بالإنترفيرون. هناك عدة عوامل قد تساهم في الاستجابة المحبذة (الجدول 14-9).

للريباڤيرين تأثير محدود إذا استعمل لوحده و لكن لدى مشاركته مع الإنترفيرون، فقد يحرض الهدأة طويلة الأمد في نسبة أعلى من المرضى أكثر من أي من الدواءين إذا استعمل منفرداً.

ينكس التهاب الكبد C في المرضى بعد زرع الكبد و لكن يبدو أن ترقيه يكون أقل سرعة من حالات التهاب الكبد B في هذه الظروف. وبالرغم من أن التهاب الكبد C لم يتم زرعه أبداً فإن الجينوم (Genome) قد تم تنسيله (Cloned) و إن تطوير لقاح وقائي هو هدف واقعي. تشير الاختلافات المستضدية بوجود حاجة للقاح متعدد التكافؤ (Polyvalent).

(الجدول 14-9): العوامل المساهمة في الاستجابة الثابتة للإنترفيرون ألفا

* العمر > 40 سنة
* مدة العدوى > 10 سنوات
* الوزن المنخفض للجسم > 70 كيلوجرام
* غياب التشمع
* مستويات منخفضة من الوجود الڤيروسي في الدم
* النمط الجيني لڤيروس التهاب الكبد C (2 أو 3).

14-7-4 ڤيروسات التهاب الكبد الأخرى:

إن ڤيروس التهاب الكبد D (دلتا) هو ڤيروس رناوي غير كامل والذي لا يستطيع التنسخ إلا بوجود ڤيروس التهاب الكبد B. يتم العثور على التهاب الكبد D حيثما كان التهاب الكبد B متوطناً وينتشر بنفس الطرق. إن العدوى المشتركة

المتواقتة لالتهاب الكبد B والتهاب الكبد D ذاتية التحدد ولكنها قد تترافق بالتهاب كبدي حاد أشد وخامة وازدياداً في المراضة. إن حدوث العدوى الإضافية في مريض مزمن العدوى إيجابي المستضد السطحي لالتهاب الكبد B بڤيروس التهاب الكبد D يؤدي لازدياد حدوث التهاب الكبد المزمن الفعال والتشمع مقارنة بعدوى التهاب الكبد B منفردة .

ڤيروس التهاب الكبد E هو ڤيروس رناوي ينتقل معوياً (انظر الجدول 14-7) وهو متوطن في آسيا، أفريقيا، الشرق الأوسط وأمريكا الوسطى. أصابت فاشيات في الصين والهند عدة آلاف من الناس وعادة البالغين الشبان. سير التهاب الكبد E ذاتي التحدد في أغلب الناس لكن التهاب الكبد الخاطف قد يحدث في النساء الحوامل مع معدل وفيات 25٪ في النساء المصابات بالعدوى في الأثلوث الأخير من الحمل. ويبدو الرضع الناجين غير مصابين بالعدوى ولم يحدث التهاب الكبد المزمن.

ڤيروس التهاب الكبد G أو ڤيروس GB (GBV) نسبة للحروف الأولى من اسم جراح أمريكي أصيب بالعدوى بڤيروس لا A، لاB، لا C، لا D. وهو عامل ينتقل بطريق الحقن. قد تحدث العدوى المتشاركة مع التهاب الكبد B و C ولكنه لا يسبب التهاباً كبدياً إكلينيكياً بمفرده. يشاهد في حوالي 2٪ من المرضى الذين يتلقون منتجات الدم بشكل منتظم.

يطلق اسم التهاب الكبد سلبي المصل على باقي الحالات سلبية الڤيروسات G,E,D,C,B,A وتعد لغاية 10٪ من حالات التهاب الكبد الحاد. هذه الحالات يكون فيها اليرقان أشد وخامة مع مستويات أعلى لناقلات الأمين في المصل ولكنها تتعافى بشكل كامل، كما أن طريق الانتقال مجهول.

8-10 أمراض الكبد المناعية الذاتية:

(الحالة 14-7) التهاب الكبد المناعي الذاتي:

تظاهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر ثلاثة وأربعين عاماً بتاريخ مدته خمسة أشهر من نقص الوزن (6 كيلوجرام)، القهم، الهيوجية والحكة المتعممة. ولدى الفحص كانت مصابة باليرقان مع وجود العديد من العناكب الوعائية، آثار الخدش، الحمامى الراحية وضخامة الكبد والطحال. أظهرت الاستقصاءات انخفاض الهيموجلوبين (95 جرام/لتر) مع سواء تعداد الكريات البيض وارتفاع سرعة التثفل (140 مليمتر/ساعة)، كان زمن البروثرومبين متطاولاً لكن تركيزات اليوريا، الكهارل، الكالسيوم والفسفات كانت سوية. وبالرغم من أن ألبومين المصل كان سوياً (41جرام/لتر) فان بروتين المصل الكلي كان مرتفعاً (93 جرام/لتر ـ المدى السوي 62-82)، مع ارتفاع بيليروبين المصل (34 ميكرومول/لتر ـ المدى السوي 1-20)، ناقلة الأمين الألانينية (152 وحدة دولية /لتر ـ المدى السوي 5-30)، وناقلة الأمين الأسبارتية (164 وحدة دولية/لتر ـ المدى السوي 5-45). كان مستوى الفسفاتاز القلوية سوياً (83 وحدة دولية /لتر). أظهرت فحوص الجلوبولينات المناعية المصلية ارتفاع مستوى الجلوبولين المناعي G بمقدار (44 جرام/لتر ـ المدى السوي 7.2-19) مع سواء مستويات الجلوبولين المناعي A و M. لم توجد بارابروتينات لدى إجراء الرحلان الكهربائي للمصل.

كانت الأضداد المضادة للنوى إيجابية بشدة (من صنف الجلوبولين المناعي G) بمعدل 1/ 10000، وكانت الأضداد ضد الدنا مزدوج الطاق إيجابية (60٪ رابطة، السوي أقل من 30٪) كان المصل إيجابياً لأضداد العضلات الملساء بمعدل أكثر من 1000/1 (انظر الفصل التاسع عشر)، لم يكشف المستضد السطحي لالتهاب الكبد B وأضداد التهاب الكبد C وكذلك البروتين الجنيني ألفا.

أوحت الصورة المناعية بقوة بتشخيص التهاب الكبد المناعي الذاتي، و لذلك تم البدء بعلاجها بالبريدنيزولون (30 مليجرام يومياً) والڤيتامين K مع تحسن نمطي. عاد البيليروبين، ناقلات الأمين، زمن البروثرومبين إلى السوي عبر الأسبوعين التاليين. أُجريت خزعة كبدية تشخيصية والتي أظهرت التهاب كبد مزمن فعال مع التشمع (انظر الأسفل). استمرت المريضة على العلاج بالبريدنيزولون (15 مليجرام يومياً) وكانت الحالة تُقيّم ثانية كل ستة أشهر بما في ذلك إعادة الخزعة الكبدية إذا كان ذلك ملائما.

14-8-1 التهاب الكبد المزمن الفعال (Chronic active hepatitis):

التهاب الكبد المزمن ـ تعريفاً ـ هو التهاب كبد مزمن يصيب الكبد ويستمر أكثر من ستة شهور. وبناء على معطيات الخزعة الكبدية تميز فئتين عريضتين وهما التهاب الكبد المزمن المستديم والتهاب الكبد المزمن الفعال .

يتصف التهاب الكبد المزمن المستديم (Persistent) بالتهاب غير نوعي للمناطق البابية فقط في الكبد، بعض الحالات تتلو أو تكون مضاعفة لالتهاب الكبد الفيروسي (خاصة التهاب الكبد B و C)، الكحول، فرط التحسس للأدوية أو مرض المعي الالتهابي المزمن، وبعكس التهاب الكبد المزمن الفعال تكون الاستقصاءات المناعية سوية ويكون التطور نحو التشمع نادراً والمعالجة بالكورتيكوستيرويدات غير ضرورية والتوقع العام ممتاز.

يتصف التهاب الكبد المزمن الفعال أيضاً بوجود رشيحة خلوية وحيدة النوى في الباحات البابية ولكن ذلك يمتد أيضاً إلى المتن لإحداث نخر الخلايا الكبدية حول البابية (النخر المجزئ Piecemeal necrosis). ومع ترقي الداء ينتشر النخر المجزئ من السبل البابية إلى الأوردة المركزية (النخر الجسري) مسبباً التشمع في النهاية.

لالتهاب الكبد المزمن الفعال سببيات متعددة وواسعة الاختلاف أيضاً مثل التهاب الكبد B، التهاب الكبد C، الكحول، الأدوية، داء ويلسون وعوز ألفا 1مضاد التريبسين. وفي الحالات التي لا يوجد فيها عامل مسبب يتوقع الأساس المناعي الذاتي لهذه الحالات، إن الأشكال المميزة الرئيسية في البلدان الغربية هي التهاب الكبد المناعي الذاتي (يدعى أحياناً ذئبي الشكل) والتهاب الكبد المزمن الفعال المترافق مع عداوى فيروسات التهاب الكبد B والتهاب الكبد C (الجدول 14-10).

(الجدول 14-10): التفريق بين النمطين الرئيسيين من التهاب الكبد المزمن الفعال

	التهاب الكبد المناعي الذاتي	المرتبط بالتهاب الكبد Bو C
ـ النسبة من كل حالات التهاب الكبد المزمن الفعال في المملكة المتحدة*	50-80٪	20-50٪
ـ الجنس	الإناث > الذكور (1:6)	الذكور > الإناث (1:9)
ـ العمر عند الحدوث	10-30 سنة 40-60 سنة	الكهول
ـ المرض المناعي الذاتي المرافق	شائع	نادر
ـ أضداد العضلات الملساء	إيجابي 70٪ ـ عيار مرتفع	عيار منخفض أو غير موجودة
ـ أضداد ضد النوى	إيجابية 80٪	سلبية
ـ أضداد ضد الدنا	قد تكون إيجابية	سلبية
ـ أضداد ضد المتقدرات	إيجابية 25٪	سلبية
ـ أضداد ضد الجسيمات الدقيقة والكلوية	إيجابية 4٪ ـ خاصة الأطفال	سلبية
ـ الجلوبولينات المناعية المصلية	ازدياد ملحوظ للجلوبولين المناعي G	سوي أو ازدياد بسيط للجلوبولين المناعي G
ـ نمط مستضد الكريات البيض البشرية (هلا)	الهلا B8، DR3	؟
ـ الاستجابة للستيرويدات	جيدة	؟
ـ اختطار الورم الكبدي	منخفضة	مرتفع

** في البلدان النامية، عدوى التهاب الكبد الوبائي المزمنة هي أكثر الأسباب شيوعاً.*

يصيب التهاب الكبد المناعي الذاتي(ذئبي الشكل) بشكل نموذجي النساء الشابات لغاية الأعمار المتوسطة، والعديد منهن 60٪ لديهن اضطرابات مناعية ذاتية مرافقة مثل الداء السكري، التهاب الدرقية والتهاب كبيبات الكلى (الجدول

10-14) إن أضداد العضلات الملساء (SMA) ليست نوعية لالتهاب الكبد المناعي الذاتي وتشاهد كظاهرة مؤقتة في نسبة قد تصل إلى 80٪ من المرضى المصابين بعداوى ڤيروسية وخاصة التهاب الكبد العدوائي وكثرة الوحيدات العدوائية. وعلى كل حال، يشاهد بشكل نمطي ارتفاع عيار أضداد الجلوبولين المناعي G للعضلات الملساء في التهاب الكبد المناعي الذاتي. والمستضد المستهدف هو الأكتين (Actin) - بروتين هيكلي خلوي. تحدث في نسبة من المرضى أضداد الجسيمات الدقيقة الكبدية والكلوية. المستضد المميز بأضداد الجسيمات الدقيقة الكبدية والكلوية هو السيتوكروم البشري P450 والذي يظهر وجود تمويه (Mimicry) جزيئي مع مكون من النمط 1 لڤيروس الهربس البسيط. وجدت أضداد مماثلة موجهة ضد نظير إنزيمي للسيتوكروم في حالات التهاب الكبد المحرض بالأدوية.

إن احتمال الترقي من عدوى التهاب الكبد B إلى التهاب الكبد المزمن الفعال وارد الحدوث بشكل خاص فيمن اكتسب العدوى بطريق الانتقال العمودي من أم منعدية وفي الثوي منقوص المناعة. وهؤلاء المرضى معرضين لاختطار جدير بالاعتبار لحدوث سرطانة الخلايا الكبدية الأولية. وبشكل مخالف لالتهاب الكبد المزمن الفعال المناعي الذاتي فهذه الحالة تبدي مظاهر مناعية تشخيصية قليلة نسبياً (انظر الجدول 14-10). ترتبط عدوى التهاب الكبد C أيضاً بشكل قوي مع التطور إلى التهاب الكبد المزمن برغم بساطة المرض الحاد، إن انعدام المعاوضة محتمل بوجود عوامل مساعدة مثل الكحولية أو العوز المناعي.

تختلف الأشكال الرئيسية لالتهاب الكبد المزمن الفعال في استجابتها للعلاج. تهدف معالجة التهاب الكبد المناعي الذاتي حالياً إلى كبت الآليات المستفعلة لهذه الاستجابة الضارة للذات، أظهرت تجارب استباقية (Prospective) ذات شاهد أن البريدنيزولون يحرض الهدأة الإكلينيكية ويطيل الحياة. كما أظهرت هيستولوجيا الكبد فعالية التهابية أقل لكن التشمع غير قابل للعكس. تمكِّن إضافة الأزاثيوبرين من استعمال جرعات أقل من البريدنيزولون أو حتى لسحب الدواء مع استمرار المريض بالهدأة. إن معدل البقيا لعشر سنوات أكثر من 95٪ لمرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي بدون التشمع و لكنها تنخفض إلى 65٪ فقط بوجود التشمع.

في حالات التشمع يوفر زرع الكبد معدلات بقيا جيدة بالرغم من أن شكلاً أبسط من الداء قد ينكس في الطعم برغم الكبت المناعي المكثف.

أجريت العديد من التجارب على التهاب الكبد المزمن الفعال المرافق لالتهاب الكبد B أو C بالمعالجات المضادة للڤيروسات مع نجاح جزئي (انظر ما سبق). وربما تأتي الفائدة من تعبير مستضدات مركب التوافق النسيجي الرئيسي نمط 1 المحرض بالإنترفيرون على الخلايا الكبدية وتعزيز الخلايا الفاتكة الطبيعية وتخريب الخلايا التائية السامة للخلايا المنعدية (انظر الفصل الأول). وعلى كل حال تعتمد الاستجابة على السبب الڤيروسي ومجموعة الحامل حيث تكون فائدة الإنترفيرون أكبر في حاملي التهاب الكبد B المصابين بالعدوى بعد البلوغ أكثر منها فيمن تعرضوا للعدوى عندما كانوا وليدين، كما أنه أكثر فائدة فيمن أصيبوا بالتهاب الكبد B عن التهاب الكبد C.

(الحالة 14-8) التشمع الصفراوي الأولي:

تظاهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 62 عاماً بتاريخ مرضي يعود إلى ستة أسابيع من الحكة المتعممة وضيق النفس المترقي. بالإضافة إلى الشعور بالثقل في الربع العلوي الأيمن من البطن. لم يكن هناك تاريخ من فقد الوزن، القهم أو اليرقان. كما أنها كانت مدخنة لخمس و عشرين سيجارة يومياً. لدى الفحص كان هناك آثار خدش عديدة بدون وجود أورام صفر (Xanthomas)، لويحات صفراء (Xanthelasmas) أو يرقان،كان هناك انصباب جنبي واسع في الطرف الأيمن مع ضخامة كبدية قاسية ملساء متوسطة. كان الظن في البداية أنها قد تكون مصابة بسرطانة القصبات مع نقائل كبدية.

أظهرت الاستقصاءات: الهيموجلوبين (131 جرام/لتر)، سواء تعداد الكريات البيضاء، سرعة التثفل (93 مليمتر/ساعة)، مع سواء زمن البروثرومبين، اليوريا والكهارل، الكالسيوم، الفسفات، البروتينات الكلية، ألبومين المصل وبيليروبين المصل. وعلى كل حال كانت الفسفاتاز القلوية (1050وحدة دولية/لتر ـ المدى السوي 20-85)، ناقلة الأمين الأسبارتية (121 وحدة دولية/لتر ـ المدى السوي 5-45) وناقلة الأمين الألانينية (121 وحدة دولية/لتر ـ المدى السوي 5-30)، لم يكشف المستضد السطحي لالتهاب الكبد B ولا أضداد التهاب الكبد C. أثبتت أشعة الصدر الانصباب الجنبي في الطرف الأيمن بدون إظهار أي بينة على الخباثة أو التدرن. تم رشف سائل الانصباب الجنبي ثلاث مرات وفي كل مرة لم تكشف الخلايا الخبيثة و لم يكن الزرع مفيداً، كان السائل رشحياً كما كانت خزعات الجنب سوية.

على كل حال وخلال وجود المريضة في المستشفى أصيبت بيرقان واضح مع ارتفاع بيليروبين المصل من 8 إلى 32 ميكرومول/لتر، كما ظهر لديها حبن (استسقاء) وأمكن جس الطحال. و تبعاً لليرقان الانسدادي المترقي لديها تم إجراء التنظير البطني حيث لم يكتشف أي سبب جراحي قابل للإصلاح و لكن أخذت خزعة كبدية والتي أظهرت تغيرات نموذجية للتشمع الصفراوي الأولي. أول ما أُجريت الاختبارات المناعية عند هذه المرحلة ـ وهي متأخرة قليلاً ـ ووجدت أضداد ضد المتقدرات بعيار 10000/1، أظهرت الجلوبولينات المناعية المصلية ارتفاعاً متعدد النسائل للجلوبولين المناعي M إلى 6,2جرام/لتر (المدى السوي 0.5-2) مع سواء الجلوبولين المناعي G و A. أعطيت المريضة كوليسترامين (Cholystramine) للسيطرة على الحكة لديها و تم إدراجها في تجارب متعددة المراكز للعلاج بحمض الأورسو دي أوكسي كوليك (Ursodeoxycholic acid)، وخلال سنتين من التشخيص أصبحت بحالة حسنة بشكل مقبول.

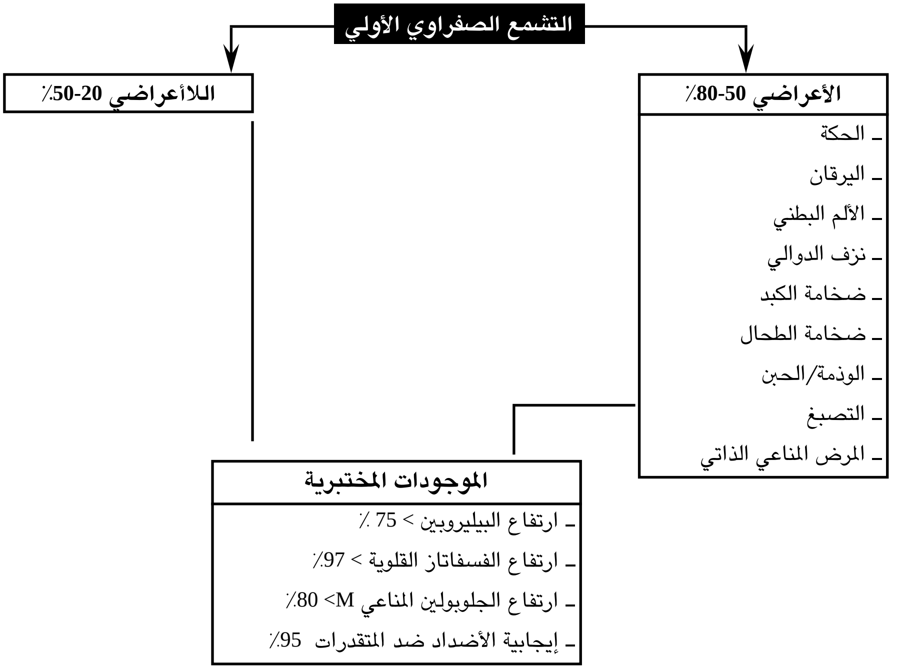
14-8-2 التشمع الصفراوي الأولي:

التشمع الصفراوي الأولي مرض مزمن مترقي يتصف بالتخريب المترقي للقنوات الصفراوية داخل الكبد مع الالتهاب البابي المؤدي للتليف و التشمع. يقدم المرضى الأعراضيون عادة بالحكة 50٪، الألم في الربع العلوي الأيمن 25٪ أو أعراض فقد المعاوضة الكبدية 20٪ (الشكل 14-16) يصيب الداء بشكل نمطي النساء متوسطات العمر ولدى 5٪ منهم أقارب مصابين. سجل تعنقد (Clustring) الحالات أيضاً. معدل الحدوث المسجل حوالي 5-20 بالمليون كل سنة ويبدو أنه في ازدياد.

قد يضل التشخيص في البداية كما في (الحالة 14-8) وعلى كل حال فإن الأضداد ضد المتقدرات توفر اختباراً تشخيصياً حيوياً. ففي 95٪من المصابات بالتشمع الصفراوي الأولي لديهن أضدادا جائلة ضد المتقدرات سواء تم الفحص بالتألق المناعي أو بمقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA). تميز أنماط تلوينية عديدة للأضداد ضد المتقدرات لدى الفحص بالتألق المناعي غير المباشر. الواصمة الأكثر أهمية في التشمع الصفراوي الأولي هي من نمط M2. يعرّف المستضد المستهدف بأنه المكون E2 من نازعة الهيدروجين البيروڤاتية (Pyruvate dehydrogenase) وهو إنزيم في المتقدرات. ليست هناك بينة على أن الأضداد ضد المتقدرات مسؤولة عن إمراض التشمع الصفراوي الأولي، إن حوالي 20-50٪ من المرضى لا أعراضيين عند التشخيص وهذا الطور قد يستمر عدة سنوات. تشاهد أضداد المتقدرات أيضاً في نسبة قليلة من المرضى المصابين بالتهاب الكبد المزمن الفعال أو التشمع مجهول السبب.

الآفة الهيستولوجية المميزة في المراحل الباكرة هي وجود الأورام الحبيبية في السبل البابية مع تخريب القنوات الصفراوية متوسطة الحجم (الشكل 14-17). تحاط القنوات المتضررة وترتشح باللمفاويات التائية +CD4 بشكل نموذجي مع رشيحة أخرى محيطة من الخلايا التائية +CD8 في محيط السبيل البابي، وهو الموضع الذي يتطور فيه التشمع في النهاية. يحتبس النحاس في الكبد في الركود الصفراوي المزمن ويفيد إظهاره في تشخيص التشمع الصفراوي الأولي في المراحل المتأخرة.

إن إمراض تضرر القناة الصفراوية في التشمع الصفراوي الأولي غير واضح، تبدي القنوات الصفراوية في التشمع الصفراوي الأولي ازدياد كثافات جزيئات الالتصاق، مستضدات الصف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي، مستقبلة الإنترلوكين 2 ونازعة هيدروجين البيروفات مقارنة مع القنوات السليمة، وهكذا تمثل أهدافاً محتملة للخلايا التائية المفعلة المرتشحة (+CD4 و +CD8). هناك متشابهات بين التشمع الصفراوي الأولي وداء الطعم حيال الثوي المزمن (انظر الفصل الثامن) والمعروف بتواسطه من قبل الخلايا التائية السامة للخلايا. وخلافاً لالتهاب الكبد المزمن الفعال فان التشمع الصفراوي الأولي لا يترافق بشكل أكيد مع وراثة أي من مستضدات معينة للتوافق النسيجي. يشير تعنقد الحالات المسجلة بوجود عامل بيئي مكتنف بشكل ما. هذا العامل الذي قد يكون مكروباً أو دواء ما قد يسبب تضرر القنوات الصفراوية داخل الكبد ويحرض استجابة مناعية ذاتية في الأشخاص المستعدين.



(الشكل 14-16): المظاهر الإكلينيكية والموجودات المختبرية في المرضى المصابين بالتشمع الصفراوي الأولي المثبت هيستولوجياً

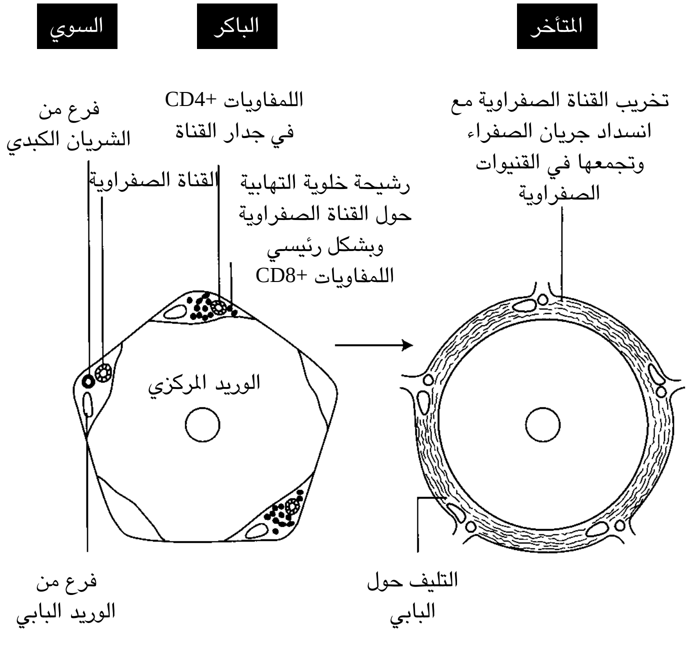
يتميز سير التشمع الصفراوي الأولي بترقي مخاتل إلى تشمع كبدي مهلك لا متغير على الأغلب. متوسط الزمن بدءاً من التشخيص وحتى الوفاة حوالي عشر سنوات في المرضى اللاأعراضيين ذوي الاختبارات الشاذة لوظيفة الكبد، وأقل من ذلك 5-7سنوات فيمن لديهم أعراض نموذجية للحكة أو التعب. وبرغم هذا المآل السيئ فإن التاريخ الطبيعي المديد يجعل دراسات المعالجة الاستباقية (Prospective) الكافية صعبة التطبيق. يعالج المرضى عرضياً وكمثال تستجيب الحكة للكوليسترامين، وقد أظهرت دراسات متعددة عشوائية ذات شاهد أن حمض الأورسو دي أوكسي كوليك (UDCA) ـ وهو حمض صفراوي ثالثي داخلي المنشأ ـ فعال في تحسين وظائف الكبد الكيماوية الحيوية وإنقاص عيارات الأضداد ضد المتقدرات. إن آلية عمل هذا الحمض وتأثيراته على ترقي الداء على المدى الطويل مجهولة. تقيّم الدراسات الحالية حمض أورسو دي أوكسي كوليك بالمشاركة مع عوامل الكبت المناعي الحديثة مثل راباميسين (Rapamycin) أو مايكوفينولات (Mycophenolate) (انظر الفصل السابع).

لازال زرع الكبد هو العلاج الفعال الوحيد في مرضى المراحل النهائية من التشمع الصفراوي الأولي. استطبابات الزرع هي إما المرض الأعراضي أو علامات مرض الكبد النهائي. النتائج جيدة مع بقيا خمس سنوات أكثر من 80٪. ينكس التشمع الصفراوي الأولي في الطعوم الخيفية (Allograft) ولكن التأثيرات الضائرة قليلة على المدى القصير وحتى المتوسط.

14-8-3 المتلازمات المرافقة:

هناك اضطرابات مناعية ذاتية مرافقة في حوالي 80٪ من المصابين بالتشمع الصفراوي الأولي (الجدول 14-11). العديد من المصابين بالتشمع الصفراوي الأولي لديهم إصابة بمتلازمة شوجرن (انظر الفصل الثامن)، وهذا الاشتراك بين الركود الصفراوي، جفاف العينين، جفاف الفم ونقص إفراز البنكرياس يصنف التشمع الصفراوي الأولي كغدة جافة أو كالمتلازمة الجفافية (Sicca syndrome). يبدي بعض المرضى صورة مختلطة من التشمع الصفراوي الأولي مع التهاب الكبد المزمن الفعال. هذه الهجينات (Hybrids). مماثلة

هيستولوجياً لالتهاب الكبد المزمن الفعال ولكنها إيجابية للأضداد ضد المتقدرات مع ارتفاع مستويات ناقلات الأمين المصلية والفسفاتاز القلوية. حوالي واحد من ثلاثة من المصابين بتشمع الكبد مجهول السبب يكون إيجابياً لأضداد العضلات الملساء، المتقدرات أو النووية. ولقد اقترح أن هذه الحالات تمثل مرحلة انتهائية من مرض الكبد المناعي الذاتي حيث يكون تخريب الخلايا الكبدية أو خلايا القنوات الكبدية الظهارية قد خمد مخلفاً المريض مصاباً بالتشمع.



(الشكل 17-14): بيان ترسيمي للمظاهر الهيستولوجية للمراحل الباكرة والمتأخرة للتشمع الصفراوي الأولي

(الجدول 14-11): المتلازمات المرافقة في مرضى التشمع الصفراوي الأولي

* متلازمة شوجرن
* المتلازمة الجفافية (Sicca syndrome)
* مرض الدرقية المناعي الذاتي
* الذئبة الحمامية المجموعية
* تصلب الجلد
* متلازمة كرست
* التهاب المفصل الروماتويدي
* مرض النسيج الضام المختلط
* التهاب الجلد والعضل
* التهاب الأسناخ المليف
* الحماض الكلوي النبيبي (Renal tubular acidosis)

التهاب القنوات الصفراوية المصلب: مرض كبدي ركودي صفراوي مزمن يتميز بتليف التهابي ساد للسبيل الصفراوي. قد يؤدي للتشمع الصفراوي، فشل الكبد وسرطانة القنوات الصفراوية. قد يكون أولياً أو ثانوياً لحصيات القناة الصفراوية أو جراحة القناة الصفراوية. يقدم التهاب القنوات الصفراوية المصلب عادة بشكل مخاتل باليرقان والضخامة الكبدية الطحالية في البالغين الشبان. السبب مجهول لكن هناك ارتباط قوي مع مرض الأمعاء الالتهابي وخاصة التهاب القولون التقرحي (الجدول 14-12) يتطور التهاب القنوات الصفراوية المصلب في 5٪ من مرضى التهاب القولون التقرحي وبشكل نموذجي فيمن لديه التهاب قولون شامل. لا توجد معالجة نوعية. زرع الكبد هو الخيار الوحيد ويعتبر التهاب القنوات الصفراوية المصلب حالياً الاستطباب الثاني الأكثر شيوعاً لزرع الكبد في المملكة المتحدة.

(الجدول 12-14): المظاهر المناعية في التهاب القنوات الصفراوية المصلب الأولي

* يرتبط مع مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) HLA-A1,-B8,-DR3/DR52
* فرط الجلوبولينات المناعية جاما في الدم
* إيجابية الأضداد ضد العدلات الهيولية
* ازدياد تعبير مستضدات الصف الثاني من مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) على الخلايا الظهارية الصفراوية
* مترافق مع أمراض أخرى: التهاب القولون التقرحي عوز الأضداد الأولي

4-8-14 التهاب الكبد المحرض بالكحول:

مرض الكبد الكحولي شائع ويشاهد في 15-20٪ ممن يدمنون الكحول. هناك عدة عوامل تسهم في إحداث الضرر الكبدي. الكحول ومستقلباته سامة للكبد بشكل مباشر وتسبب تغيرات فوق بنيوية خلال ساعات من التعاطي. يحدث الترقي إلى التهاب الكبد والتشمع في بعد الأشخاص حتى بعد إيقاف التناول، مما يشير لوجود عامل أو (عوامل) في الثوي تؤثر في الاستعداد. تُعتبر العديد من المظاهر المناعية في المرض المحرض بالكحول (الإطار 2-14) شائعة في أنماط أخرى من الإصابة الكبدية، ويحتمل أن تنجم عن خلل وظيفة البلعميات وحيدة النواة في الكبد (خلايا كوبفر).

5-8-14 مرض الكبد المحرض دوائياً (Drug-induced liver disease):

هناك عدد من الأدوية قد تسبب تضرر الكبد، تكون بعض الأدوية (أو مستقلباتها) سامة للكبد بشكل مباشر بينما تحض أدوية أخرى تفاعلات فرط التحسس (الجدول 14-13)

تحدث تفاعلات فرط التحسس في قلة من المرضى فقط المعرضين لهذه الأدوية كما أن وخامة التفاعل غير مرتبطة بالجرعة.

قد يرتبط دواء ما أو المستقلبات بمكون من غشاء الخلية الكبدية أو يسبب تمسخ (Denature) مستضد ذاتي، وفي كلتا الحالتين قد يتشكل مستضد جديد لا يمكن تحمله كمستضد ذاتي. وعلى كل حال فان المحاولات الناجحة لإثبات فرط التحسس المناعي للأدوية نادرة. المظاهر المناعية غير نوعية عادة وكمثال يمكن أن يحرض كلاً من ألفا ميثيل دوبا، أوكسي فينيساتين (مكون في العديد من المسهلات) والأيزونيازيد التهاب الكبد. بالرغم من أن التفاعل يخمد مع إيقاف الدواء فان بعض الحالات تتطور بشكل مخاتل إلى شكل من التهاب الكبد المزمن الفعال لا يمكن تمييزه عن النمط المناعي الذاتي ويترافق غالباً مع أضداد جائلة للنويات، العضلات الملساء، أو الجسيمات الدقيقة الكبدية والكلوية. إن التحدي المُعاد المقصود سوف يكون إجراءً لا أخلاقياً بشكل واضح. في حالات التهاب الكبد الناجم عن الهالوثان فان التحدي المُعاد كان غير مقصود. قد يحدث التفاعل بعد 1-2 أسبوع من العملية الأولية أو أبكر من ذلك بعد التعرض التالي. قد يسبق ظهور اليرقان حدوث الحمى وفرط اليوزينيات في الدم. إن بعض المرضى الذين تعرضوا للهالوثان مرات عديدة قد فقدوا في النهاية فرط التحسس له و لم يعرف فيما إذا كان ذلك بسبب تداول أسرع للمستقلب السام (تحريض إنزيمي) أو تطور تحمل مناعي.

(الإطار 14-2): بينات الاكتناف المناعي في مرض الكبد الكحولي

* تتكون الرشيحة الالتهابية وحيدة النواة من الخلايا التائية بشكل رئيسي

* وجود تقارير عن ازدياد حدوث الأضداد الذاتية الجائلة بما في ذلك أضداد الدنا مزدوج الطاق في المرضى المصابين بالتهاب الكبد و/أو التشمع الكحولي.

* توجد الأضداد التي تتفاعل مع مستضدات الغشاء الخلوي الكبدي المبدّل بالأسيتالدهيد (Acetaldehyde) في بعض المرضى

* تكون اللمفاويات المأخوذة من هؤلاء المرضى سامة خلوياً للخلايا الكبدية في المختبر

* هناك استعداد خاص في النساء إيجابيات مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) B8

(الجدول 14-13): الفروق الأساسية بين التفاعلات الدوائية بفرط التحسس وذات السمية المباشرة

	سمية مباشرة	فرط تحسس
* الاستعداد	كل الأشخاص	بعض الأشخاص
* متعلق بالجرعة	نعم	لا
* الحدوث بعد التعرض الأول	عاجل (ساعات ـ أيام)	آجل (أيام ـ أسابيع)
* الحدوث بعد التعرض الثاني	عاجل	آجل بشكل أقل (أيام)

* قراءات للاستزادة:

Normal immune mechanisms

- Kagnoff MF (1996) Mucosal immunology: new frontiers. *Immunol. Today* 17,57-9.
- Köhne G, Schneider T & Zeitz M (1996) Special features of the intestinal lymphocytic system. In: Liver and Gastrointestinal Immunology (ed. MP Manns). *Bailliéres Clin. Gastroenterol.* 10, 427-42.
- Mahida YR, Calvin AM, Gray T, et al. (1997) Migration of human intestinal lamina propria lymphocytes, macrophages and eosinophils following the loss of surface epithehal cells. *Clin. Exp, Immunol.* 109,377-86.
- McCowan I, Chahners A, Radford-Smith C & Jewell D (1997) Advances in mucosal immunology. In: HIV Infection and the Gastrointestinal Tract (ed. DP Kotler). *Gastroenterol. Clin. North Am.* 26, 145-73.
- Strobel S & Mowat AM (1998) Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol. Today* 19,173-81.

Gastritis

- Toh B-H, van Driel IR & C;Ieeson PA (1997) Pernicious anemia. *N. Engl. J. Med.* 337,1441-7.

Food allergy

- Bindslev-Jensen C (1998) Food allergy. *Br. Med. J*. 316,1299-1302.

Celiac disease

- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. (1997) Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med*. 3,

797-801.
- Maki M & Colhn P (1997) Celiac disease. *Lancet* 349,179-9.
- Morris MA & Ciclitira PJ (1997) Celiac disease. *J. R.Coll. Physicians lond.* 31,614-18.
- Unsworth DJ (1996) Serological diagnosis of gluten sensitive enteropathy. *J. Clin. Pathol*. 49, 704-11.

Inflammatory bowel disease

- Elson CO (1996) The basis of current and future therapy for inflammatory bowel disease. *Am. J. Med*. 100, 656-64.
- Elson CO, Sartor RB, Tennyson CS & Riddell RH (1995) Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 109, 1344-67.
- Radford-Smith C (1997) Ulcerative colitis: an immunological disease? In: Ulcerative colitis (ed. PR Gibson). Bailliére's *Clin. Gastroenterol*. 11, 35-52.
- Satsangi J, Jewell DP & Bell JI (1997) The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 40, 572-4.

Viral hepatitis

- Brown JL (1998) Efficacy of combined interferon and ribavirin for treatment of hepatitis C. *Lancet* 351, 78-9.
- Di Bisceglie AM (1 998) Hepatitis C. *Lancet* 351, 351-5.
- Gilson RJC (1996) Hepatitis B and admission to medical school. *Br. Med. J.* 313,830-1.
- Healey CJ, Sabharwal N-K, Daub J, et al, (1996) Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus-screened intravenous immunoglobulin therapy *Gastroenterology* 110, 1120-6.
- Karayiannis P & Thomas HC (1997) Hepatitis G virus: identifica-

tion, prevalence and unanswered questions. *Gut* 40,294-6.
- Khan RU & Lombard M (1997) Update on viral hepatitis. *J. R. Coll. Physicians* 31, 600-3.

Autoimmune liver disease

- Czaja AJ (1996) The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 125,588-98.
- Johnson PJ (1997) Treatment of autoimmunehepatitis. *Gut* 41,3-4.
- Krawitt EL (1996) Autoimmune hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 334, 897-903.
- Leung PSC, Van de Water J, Coppel R, Nakanuma Y, Monoz S & Gershwin E (1996) Molecular aspects and pathological basis of primary biliary cirrhosis. *J. Autoimmun.* 9,119-28.
- Neuberger J (1997) Primary biliairy cirrhosis. *Lancet* 350, 875-9.

* الأسئلة

1- اللمفاويات ضمن الظهارية هي لمفاويات بائية B بشكل رئيسي:
صحيح/خطأ.

2- تنقل الخلايا M المستضدات بشكل فعال من تجويف الأمعاء:
صحيح/ خطأ.

3- أي من العبارات التالية حول أضداد العامل الداخلي صحيحة؟
أ ـ تشاهد في أقل من 40٪ من المرضى المصابين بفقر الدم الوبيل
ب ـ تشاهد في حوالي 25٪ من المرضى المصابين بفقر الدم بنقص الحديد
ج ـ تشاهد في عصارة المعدة بشكل أكثر تواتراً من المصل
د ـ هي على الأغلب من النوع الرابط (نمط 2) أكثر من النوع المحصر (نمط 1)
هـ ـ مفيدة في تشخيص فقر الدم الوبيل

4- تعتبر أضداد الخلايا الجدارية المعدية مشخصة لفقر الدم الوبيل:
صحيح / خطأ.

5- صالب بين المستضدات الذاتية التالية مع ارتباط المرض بشكل نموذجي:

أ ـ إندوميزيوم	1- التشمع الصفراوي الأولي
ب ـ أكتين	2- الداء البطني
ج ـ نازعة الهيدروجين البيروفاتية	3- التهاب الكبد المناعي الذاتي

6- أي من العبارات التالية صحيحة فيما يتعلق بالداء البطني:
أ ـ هناك ارتباط قوي مع مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) B8,-DR3,-DQ2
ب ـ هناك ارتباط قوي مع مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) ـB27

ج ـ يشخص بوجود ازدياد إطراح الدهن في البراز
د ـ قد تكون اللمفومة المعوية إحدى المضاعفات
هـ ـ يصيب الصبيان فقط

7- أي من العبارات التالية حول التهاب الكبد B صحيحة؟
أ ـ أكثر شيوعاً في البلدان الدافئة من البلدان الباردة
ب ـ إذا حدث في الوليد سوف يؤدي عادة لحالة الحامل
ج ـ شائع الحدوث في الذكور مثيلي الجنس (اللواطيين)
د ـ فترة الحضانة حوالي ثلاثين يوم
هـ ـ يترافق بازدياد اختطار سرطانة الخلايا الكبدية

8- أي من العبارات التالية صحيحة فيما يتعلق بالتهاب الكبد A؟
أ ـ هو مرض يصيب الشبان بشكل رئيسي في البلدان المتطورة
ب ـ فترة الحضانة حوالي 100يوم
ج ـ ينتشر بالطريق الفموي ـ البرازي
د ـ يترافق بمستضد الكريات البيض البشرية (هلا) B8,DR3.
هـ ـ أفضل ما يشخص بمشاهدة أضداد الجلوبولين المناعي Mالنوعية لالتهاب الكبد A

9- أي من العبارات التالية صحيحة حول التهاب الكبد C؟
أ ـ ينتشر بشكل شائع بالطريق المعوي
ب ـ فترة الحضانة حوالي خمسين يوماً
ج ـ يتميز إكلينيكياً بالمرض البسيط
د ـ يترقى بشكل متواتر إلى التهاب الكبد المزمن

10- أي من العبارات التالية صحيحة حول أضداد ضد المتقدرات؟
أ ـ توجد في حوالي ثلثي المرضى المصابين بالتشمع الصفراوي الأولي

ب ـ توجد في بعض المرضى المصابين بالتهاب الكبد المزمن الفعال
ج ـ تُعرف مسؤوليتها المباشرة عن ضرر القنوات الصفراوية
د ـ غالباً ما تترافق بارتفاع الجلوبولين المناعي M المصلي في المصابين بالتشمع الصفراوي الأولي

الفصل الخامس عشر

علم الغدد الصم والداء السكري

Endocrinology and Diabetes

1-15: مقدمة

2-15: آليات المناعة الذاتية الصماوية

3-15: داء الدرقية (Thyroid)

الحالة 15-1 داء جريفز (Graves' disease)

15-3-1 التسمم الدرقي (Thyrotoxicosis)

الحالة 15-2 التهاب الدرقية لهاشيموتو (Hashimoto's thyroiditis)

15-3-2 التهاب الدرقية لهاشيموتو

الحالة 15-3 الوذمة المخاطية الأولية (Primary myxedema)

15-3-3 ضمور الدرقية مجهول السبب (الوذمة المخاطية)

4-15: الداء السكري (Diabetes mellitus)

15-4-1 تصنيف الداء السكري

15-4-2 الإمراض المناعي للسكري

15-4-3 مضاعفات الداء السكري

الحالة 15-4 الداء السكري

15-4-4 هل الاختبارات المناعية ذات فائدة؟

5-15: داء الكظر (Adrenal disease)

الحالة 15-5 داء أديسون (Addison's disease)

15-5-1 داء الكظر المناعي الذاتي

6-15: داء الدريقة (Parathyroid disease)

7-15: داء الغدد التناسلية (Gonadal disease)

15-7-1 التهاب المبيض (Oöpohritis)

8-15: العقم (Infertility)

الحالة 15-6 العقم الذكري المناعي الذاتي

15-8-1 علم المناعة في العقم

15-9: داء النخامية (Pituitary disease)

15-10: الداء متعدد الغدد الصم المناعي الذاتي

(Autoimmune polyendocrine disease)

*** قراءات للاستزادة**

*** الأسئلة**

1-15 مقدمة:

يمكن للخلايا الصماوية (Endocrine cells) أن تكون موضّعة في تركيب غدي مميز مثل الغدة الكظرية أو موزعة في عضو غير صماوي مثل المعدة. تنجم الاضطرابات الوظيفية للغدد الصماء عن فرط الفعالية (Overactivity) وازدياد إنتاج الهرمون، أو من الضمور (Atrophy) وفشل إنتاج الهرمون الخاص بالغدة. هناك العديد من أسباب خلل الوظيفة الغدية لكن المناعة الذاتية للنسيج الصماوي هي الأكثر شيوعاً.

أكثر الاضطرابات الصماوية المناعية الذاتية صامتة إكلينيكياً لغاية تجليها بمظاهر قصور العضو المتأثر. وفي هذه المرحلة تكون الغدة متضررة بشكل غير قابل للعكس غالباً مع احتمال ضئيل للتعافي حتى مع إيقاف العملية المناعية الذاتية. لذلك تركز المعالجة الحالية للعديد من هذه الأمراض على تعويض الهرمونات (Hormone replacement). إن الفترة الطويلة من الالتهاب الصامت والتخريب الغدي والذي قد يستمر عدة سنوات يخدم كنافذة يمكن من خلالها أن يعكس ـ على سبيل الاحتمال ـ تطور هذه الأمراض. وعلى كل حال فإن كشف وعلاج المناعة الذاتية الصماوية قبل الإكلينيكية محصورة حالياً في الدراسات التجريبية التي تكتنف عدداً قليلاً من أقرباء الدرجة الأولى للأشخاص المصابين بالمتلازمات متعددة الغدد الصم والداء السكري المناعي الذاتي المعرضين لزيادة اختطار تطور الحالات.

2-15 آليات المناعة الذاتية الصماوية:

قد توجه التفاعلات المناعية الذاتية ضد الخلايا الصماوية، مستقبلاتها، الهرمونات أو المستقبلات على الخلايا المستهدفة (الشكل 15-1).

منذ التقرير الأول لأمراض الدرقية المناعية الذاتية في 1957، وصفت أمراض مناعية ذاتية لكل عضو صماوي وفي الواقع كل الخلايا الصماوية.

الأضداد الذاتية للخلايا الصماوية نوعية للعضو، وتكشف فقط بالاختبارات التي تستخدم الغدة الصماء النوعية المكتنفة (الفصل التاسع عشر). وهذا يتباين عن الأمراض غير النوعية للأعضاء (مثل الذئبة الحمامية المجموعية SLE) حيث

توجد أضداد غير نوعية للأعضاء (مثل المستضدات النووية) في كل أعضاء وأنسجة الجسم. أحد مظاهر المناعة الذاتية النوعية للعضو هو وجود عدة أضداد ذاتية للغدد الصماء في مريض واحد، وهذا المريض قد يكون لديه بينة إكلينيكية على واحد أو أكثر من الاضطرابات الصماوية أو قد يكون لا أعراضياً.

هناك آليات عديدة للضرر المناعي الذاتي (Autoimmune damage) (الشكل 15-1) وقد تحدث أكثر من آلية في مرض معين. تقترح البينات أن كلا الخلايا التائية والأضداد تعمل غالباً بالتوازي لكي تشكل مرضاً صماوياً مناعياً ذاتياً، وعلى سبيل التعميم واسع النطاق فإن الخلايا التائية (كلا CD4 و CD8) مسؤولة عن التخريب الغدي و تعمل الأضداد عبر آليات تمت مناقشتها لاحقاً لتسبب اضطراب الوظيفة الفيزيولوجية للغدة. وهكذا ففي المتلازمات المناعية الذاتية الحادثة في الولدان بسبب انتقال الجلوبولين المناعي G عبر المشيمة يكون الاضطراب في الفيزيولوجية الصماوية عابراً ويختفي في وقت متلائم مع العمر النصفي للجلوبولين المناعي G (حوالي ثلاثة أسابيع) بدون أي ضرر متبقٍ معتد في العضو المستهدف.

يمكن للأضداد أن تؤثر على وظيفة أو نمو الغدة الصماء عبر مستقبلات الهرمون الغاذية (Trophic)، وقد تم التعرف بجلاء على الأضداد المنبهة والمحصرة، وكذلك الأضداد التي تؤثر بشكل انتقائي على النمو الخلوي. قد يكون لدى المرضى مزيج من أضداد المستقبلات، بعضها ينبه وبعضها يحصر المستقبلة. إن الانتقال من أحد الأنماط إلى الآخر يوضح لماذا يتأرجح بعض المرضى بين فرط الفعالية وتدني الفعالية للغدة.

15-3 داء الدرقية:

تم التعرف على مستضدات درقية متعددة بما في ذلك الجلوبولين الدرقي (Thyroglobulin)، بيروكسيداز الدرقية (Thyroid peroxidase) مستضد الجسيم الدقيق الدرقي (Thyroid microsomal antigen)، (Na^+ I- symporter) المسؤول عن قَبْط (Uptake) اليود من قبل الخلايا الدرقية، مستضدات سطحية وأخرى هيولية درقية.إن اختبارات الأضداد الأكثر توافراً والأكثر فائدة من الناحية الإكلينيكية هي بيروكسيداز الدرقية (انظر الفصل التاسع عشر) (الجدول 15-1).



الخلايا الهدفية	مستقبلات الهرمون	الهرمون	الخلية الصماوية	المستقبلات على الخلايا الصماوية
			الجلوبولين الدرقي ـ بيروكسيداز الدرقية	**مستقبلات TSH**
			داء جريڤز التهاب الدرقية لهاشيموتو الوذمة المخاطية	داء جريڤز الوذمة المخاطية الجحوظ الصماوي
	مستقبلات الإنسولين	**الإنسولين**	**خلايا الجزر البنكرياسية***	**المستضدات السطحية لخلايا الجزر**
	المقاومة للإنسولين تنبيه الإنسولين	ـ تفاعلات الإنسولين ـ المقاومة للإنسولين	الداء السكري نمط 1	الداء السكري نمط 1
			قشر الكظر*	
			داء أديسون مجهول السبب	
			الخلايا المنتجة للستيرويد*	**مستقبلات موجهات الغدد التناسلية**
			قصور الغدد التناسلية	قصور الغدد التناسلية
			الخلية المنتجة لهرمون الدريقة	
			قصور الدريقة الذاتي	
	مستقبلات الجاسترين			
	فقر الدم الوبيل (التهاب المعدة نمط A)			

(الشكل 15-1): أمثلة على الأضداد الذاتية في الأمراض المناعية الذاتية الصماوية والأخرى النوعية للأعضاء بالإضافة إلى النتيجة الإكلينيكية لها

(*: مستضدات هيولية متعددة)

(الحالة 15-1) داء جريڤز (Graves' disease):

تجلّت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 29 عاماً بتاريخ مرضي مدته ثلاثة أشهر من تعرق وخفقان متزايدين مع نقص وزن بمقدار سبعة كيلوجرامات. لدى الفحص كانت المرأة عصبية، متهيجة مع وجود ضخامة درقية واضحة منتشرة غير مئلامة وملساء مع سماع لغط (Bruit) فوقها. كان لديها رجفان ناعم (Fine tremor) في الأصابع ومعدل النبض أثناء الراحة 150/دقيقة. لم يكن لديها بينات على الجحوظ (Exophthalmos). لدى المريضة خالة (شقيقة الأم) عانت من مرض الدرقية.

لدى إجراء الاستقصاءات كان لديها ارتفاع في الهرمون تراي يودوتيرونين T3 في المصل بمقدار (4.8 نانومول/لتر ـ المدى السوي 0.8-2.4) والثيروكسين T_4 (48 نانومول/لتر ـ المدى السوي (9-23، أظهر قياس الهرمون المنبه للدرقية TSH لديها أنه كان على الحد السوي المنخفض (0.4 ملي وحدة/لتر ـ المدى السوي 0.4-5) ، أشارت الموجودات الكيميائية الحيوية إلى مرض درقي أولي أكثر من كونه فرط فعالية نخامية. كُشفت الأضداد الجائلة للبيروكسيداز الدرقي (العيار 3000/1، 200 وحدة دولية /مل) بواسطة التراص. وُضع تشخيص التسمم الدرقي المناعي الذاتي (داء جريڤز) وعولجت بدواء مضاد للدرقية (كاربيمازول Carbimazol) للسيطرة على التسمم الدرقي ولم تكن هناك حاجة للجراحة.

15-3-1 التسمم الدرقي (Thyrotoxi cosis):

حالة شائعة ذات انتشار حوالي 20 بالألف من السكان. قد تحدث في أي عمر ولكن ذروة الحدوث في العقدين الثالث والرابع. أكثر شيوعاً في النساء بمقدار 5-10 مرات. يغلب أن يكون التسمم الدرقي ناجماً عن داء جريڤز أو عن عقيدات موضعية مفرطة الفعالية واحدة أو متعددة في الغدة الدرقية، إن وجود الأضداد الذاتية لمستضدات الجسيمات الدقيقة الدرقية يثبت العملية المناعية الذاتية أي: داء جريڤز (انظر الجدول 15-1)، إن المرضى الذين لديهم عيارات مرتفعة من الأضداد الذاتية هذه لديهم الاحتمال الأغلب للتطور إلى الوذمة المخاطية.

(الجدول 15-1): الانتشار والقوة النسبية لأضداد بيروكسيداز الدرقية المكتشفة بشكل شائع في أمراض درقية مختلفة

القدوم الإكلينيكي	أضداد بيروكسيداز الدرقية
التسمم الدرقي	
داء جريڤز	إيجابي (عيار منخفض)
العقيدات الحارة	سلبي
الدراق	
التهاب الدرقية لهاشيموتو	إيجابي (عيار مرتفع)
الدراق البسيط	سلبي
التهاب الدرقية لديكورڤان (De Quervain’s)	إيجابي عابر
السرطانة	سلبي
عوز الثيروكسين	
الوذمة المخاطية الأولية	إيجابي
السكان الأسوياء	إيجابي 5-10٪

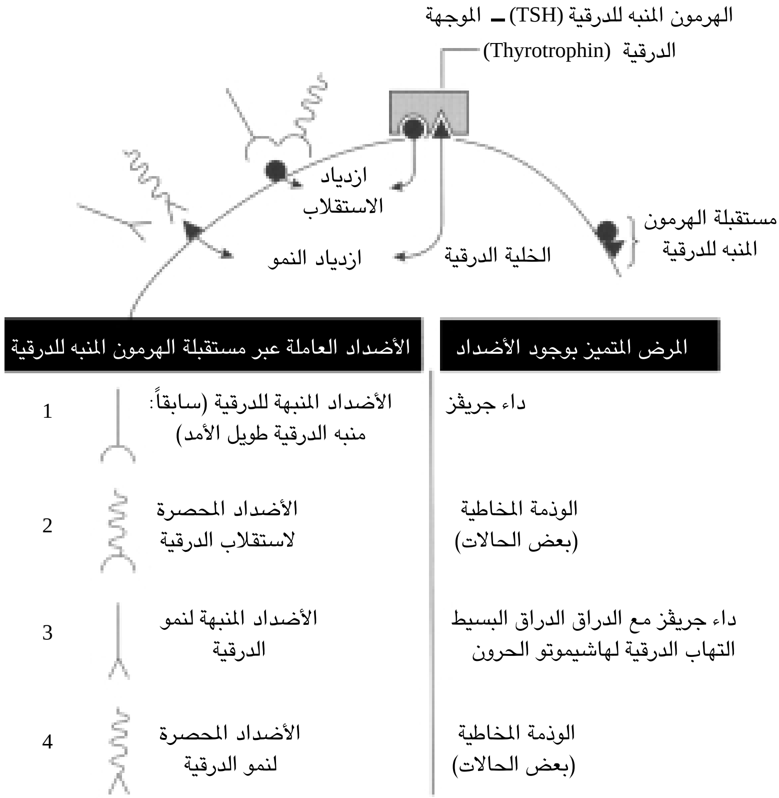
(الإطار 15-1): بينات غير مباشرة تشير إلى الآليات المناعية في إمراض داء جريڤز

* الارتشاح الدرقي باللمفاويات التائية (كلا +CD4 و +CD8)
* وجود الأضداد الذاتية الجائلة للمستضدات الدرقية
* ازدياد انتشار فرط التنسج التوتي الذي يميز العديد من الاضطرابات المناعية الذاتية
* ازدياد اختطار المرض الدرقي في أقرباء الدرجة الأولى لمرضى داء جريڤز
* الارتباط مع أمراض مناعية ذاتية أخرى بما في ذلك الوهن العضلي الوبيل، فقر الدم الوبيل والتهاب المفصل الروماتويدي
* حدوث عابر لداء جريڤز في الولدان لنساء حوامل مصابات بداء جريڤز

هناك العديد من البينات غير المباشرة الموحية باكتناف الآليات المناعية في إمراض داء جريڤز (الإطار 15-1) ظهرت البينة المباشرة الأولى بوجود عامل جائل (Circulating) مسؤول عن داء جريڤز قبل 35 عاماً. يحرض كلاً من الهرمون المنبه للدرقية والمصل المأخوذ من المصابين بداء جريڤز إفراز الدرقية ولكن للمصل فترة تأثير أكثر طولاً. وقد كان ذلك بسبب أضداد من نوع الجلوبولين المناعي G لمستقبلات الهرمون المنبه للدرقية على سطح الخلايا الدرقية البشرية (الشكل 15-2) في أكثر من 90٪ من المصابين بداء جريڤز، هناك أضداد لمستقبلات الهرمون المنبه للدرقية التي تحرض الخلايا الدرقية (الأضداد المنبهة للدرقية) (الشكل 15-2 و 15-3).

ترتشح الدرقية المناعية الذاتية بشكل نمطي باللمفاويات التائية وتوجد كلا الـ +CD4 و الـ +CD8. تعبّر الخلايا التائية هذه عدداً محدوداً أكثر من جينات مستقبلة الخلية التائية (انظر الفصل الأول) مقارنة مع خلايا الدم المحيطي التائية في نفس المريض، ويُشار إلى أن الخلايا التائية ضمن الدرقية أقل تنوعاً بسبب إثراءها بالخلايا التائية النوعية للببتيدات المشتقة من الدرقية.

هناك اثنتان من كل ألف امرأة حامل مصابة بالتسمم الدرقي، وقد يتسبب مثل هذا الحمل أحياناً في حدوث داء جريڤز في الوليد التالي لانتقال الجلوبولين المناعي G المنبه للدرقية عبر المشيمة من الأم إلى الجنين. قد يكون المرض وخيماً في الوليد حيث يكون مصاباً بدراق (Goiter)، وجحوظ، ومشاكل تغذوية، وحمى وتَسَرُّع القلب (Tachycardia) وقد يتطور قصور القلب لديهم ما لم يعالجوا في الحال. يحدث التعافي العفوي تدريجياً خلال 2-3 أشهر حيث يُستقلب الجلوبولين المناعي الأمومي بمعدل يتناسب مع عمره النصفي (أي: ثلاثة أسابيع).



(الشكل 15-2): يُظهر سطح الخلية الدرقية أفعال الأضداد الأولية في أمراض الدرقية المناعية الذاتية

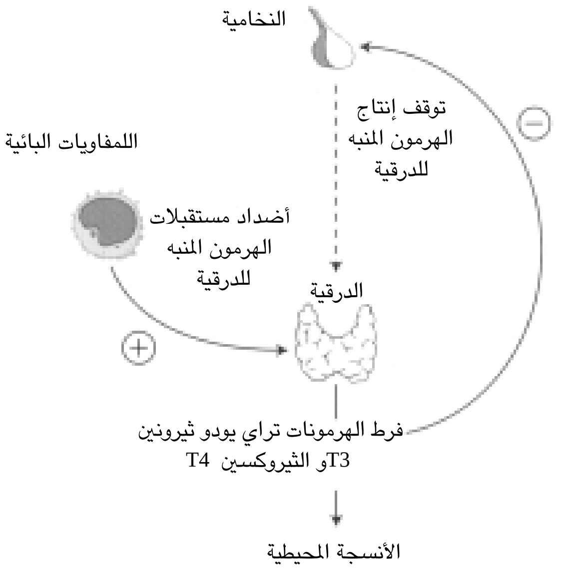
تميل مستويات أضداد الدرقية في المريضات المصابات بداء جريڤز والتهاب الدرقية لهاشيموتو (انظر القسم 15-3-2) للهبوط خلال الحمل وترتد بعده. تتعرض العديد من النساء الحوامل غير المصابات بمرض درقي صريح لتموجات في الأضداد الذاتية الدرقية مع اضطرابات عابرة في وظيفة الدرقية ـ التهاب الدرقية التالي للوضع (Post-partum thyroiditis). إن معدل انتشار هذا الاضطراب

حوالي 5-10٪ من كل الحمول (Pregnancies). يجب علاج خلل وظيفة الدرقية في العام التالي للحمل بشكل حذر بالرغم من أن نسبة النساء المصابات بالتهاب الدرقية التالي للوضع و اللواتي يتطور لديهن مرض درقي مناعي ذاتي صريح مجهولة.

لا تتعلق درجة التسمم الدرقي في داء جريفز بحجم الدراق، وفي الواقع فإن 10٪ من المرضى لا تتضخم لديهم الدرقية. كُشف الجلوبولين المناعي المنبه لنمو الدرقية في مصل المصابين بداء جريفز المصحوب بالدراق، وفي بعض المرضى المصابين بالدراق السمي (Toxic goiter) عديد العقيدات والدراق غير السمي. وبعكس الجلوبولينات المناعية المنبهة للدرقية والتي تسبب فرط نشاط الدرقية فإن هذه الأضداد تتعلق بحجم الدراق ولكن ليس بفرط إنتاج الهرمون T3و T4.

يحدث الجحوظ في نصف المصابين بداء جريفز وهذا قد يسبق، يتوافق أو يتلو طور فرط نشاط الدرقية. وهو قد يحدث أحياناً حتى في أسوياء الدرقية أو بالترافق مع التهاب الدرقية لهاشيموتو أو الوذمة المخاطية الأولية. ينجم الجحوظ عن عمليتين باثولوجيتين: التهاب عضلات يصيب عضلات العين وتكاثر النسيج خلف الحجاج. يترافق التهاب العضلات بارتشاح اللمفاويات. يحتوي مصل المرضى المصابين أضداداً ترتبط بخلاصة العضلات العينية، وبعض هذه الأضداد تتفاعل بشكل متصالب مع مستضدات عينية أخرى وكذلك مستضدات درقية. في المرضى المصابين بالجحوظ الوخيم وانضغاط العصب البصري (الجحوظ الخبيث) يكون للستيرويدات فائدة بالجرعات المرتفعة وكذلك جُرّب السيكلوفوسفاميد والسيكلوسبورين A مع بعض النجاح. وإذا حدث التدهور فيستطب إزالة الانضغاط (Decompression) جراحياً أو تشعيع الحجاج.

تتطور الوذمة المخاطية أمام الظنبوب (Pretibial myxedema) في نسبة قليلة (3-5٪) من المرضى المصابين بداء جريفز، ويميل هؤلاء إلى الإصابة بالجحوظ أيضاً. تشير الوذمة المخاطية أمام الظنبوب إلى التسمك تحت الجلد الواضح الحدود للجهة الأمامية الجانبية من الساقين، هذه المناطق غير قابلة للتوهد (Non-pitting) لدى الضغط عليها وتظهر بشكل لماع و بلون بني محمر. لايعزى تطور الوذمة المخاطية أمام الظنبوب إلى مدة أو شدة فرط نشاط الدرقية وإمراضها مجهول.



(الشكل 15-3): المحور النخامي الدرقي في داء جريڤز

يبقى الأساس الجيني لداء جريڤز غامضاً بالرغم من وجود تاريخ عائلي إيجابي لفرط نشاط الدرقية في نصف المرضى المصابين بداء جريڤز. هناك توائم (Concordance) 50٪ في التوائم أحادية الزيجوت (Monozygotic) ولكن أقل من 5٪ في التوائم ثنائية الزيجوت (Dizygotic) وهذا يشير إلى أنه بالرغم من أهمية المحددات الوراثية فهناك أيضاً عوامل غير جينية مكتنفة وإلا كان التوائم للتوائم أحادية الزيجوت 100٪. يملك المرضى القوقازيون المصابون بداء جريڤز ازدياداً في حدوث مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) HLA DR3 موحياً بأنه قد يكون قريباً من موضع التأهب لهذا الداء. تبقى المحرضات البيئية لهذا الداء غامضة. هناك بعض البينات المحدودة حول العدوى بڤيروس قهقري (Retrovirus) في نسيج الدرقية في المصابين بداء جريڤز . هناك ارتباط أيضاً بين بدء حدوث داء جريڤز والكرب النفسي.

يمكن عـلاج داء جـريفـز بنجـاح بالأدوية المضـادة للدرقـيـة، اليـود المشع أو الجراحة، ولذلك فإن العلاج بالكبت المناعي لإنقاص مستويات الأضداد المسببة لم تثبت ضرورته.

(الحالة 15-2) التهاب الدرقية لهاشيموتو:

تجلّت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 39 عاماً بتورم كبير غير مؤلم في العنق، ظهر بشكل تدريجي خلال عامين. لم يكن لدى المريضة أية أعراض أخرى وكانت تشعر بصحة عامة جيدة. لدى الفحص كانت الدرقية لديها متضخمة بشكل شامل وذات اتساق مطاطي. لم يكن هناك علامات على التسمم الدرقي أو القصور الدرقي.

أظهرت اختبارات وظائف الدرقية أنها كانت سوية الدرقية، كان T_3 (1.2 نانومول/لتر ـ المدى السوي 0.5-2.4)، T_3 (12 نانومول/لتر ـ المدى السوي 9-23) وكان الهرمون المنبه للدرقية (6.3 ميلي وحدة/لتر ـ المدى السوي 0.4-5) وعلى كل حال حوى المصل لديها عيارات عالية من أضداد بيروكسيداز الدرقية (64000/1، 4000 وحدة دولية/مل).

كان لدى هذه المريضة التهاب الدرقية لهاشيموتو، كان الدراق ضخماً وعولجت باستئصال الدرقية الجزئي، لم ينكس الدراق وبقيت المريضة سوية الدرقية لمدة اثنتا عشرة سنة.

15-3-2 التهاب الدرقية لهاشيموتو (Hashimoto’s thyroiditis):

التهاب الدرقية لهاشيموتو أكثر شيوعاً بكثير في النساء من الرجال ويحتمل أن يكون السبب الأكثر شيوعاً للدراق في المملكة المتحدة. عند القدوم يكون 75٪ من المرضى أسوياء الدرقية، 20٪ مصابين بالقصور و الـ5٪ الباقية مصابين بفرط نشاط الدرقية ولديهم مرض يشبه تماماً داء جريفز (يعرف باسم التسمم الدرقي لهاشيموتو Hashitoxicosis). يصبح حوالي 50٪ من المرضى في النهاية مصابين بقصور الدرقية بسبب تخرب الغدة الدرقية. التهاب الدرقية لهاشيموتو مرض عائلي ويرتبط بأمراض مناعية ذاتية أخرى نوعية للأعضاء.

يكتنف إمراض التهاب الدرقية لهاشيموتو (الإطار 15-2) الخلايا التائية

المحسسة بشكل نوعي ضد المستضدات الدرقية، مع مساهمة غير أكيدة من الأضداد المنبهة لنمو الدرقية. ينجم الدراق عن اشتراك الارتشاح اللمفاوي الملحوظ مع درجة ما من التضخم في النسيج الدرقي. تتألف الرشيحة الالتهابية بشكل رئيسي من الخلايا التائية +CD4 و +CD8 وبعض الخلايا البائية التي يمكن أن تشكل جريبات لمفانية. تعرض هذه الخلايا واصمات تفعيل ومجالاً من السيتوكينات يمكن كشفها في النسيج المصاب بالالتهاب. من المحتمل حدوث تخريب الخلايا الدرقية بالاستماتة (Apoptosis) المتوسَطة بـ Fas المحرضة بالخلايا التائية السامة للخلايا (انظر الفصل الخامس). يمكن كشف الخلايا التائية المستجيبة للمستضدات الدرقية (خاصة بيروكسيداز الدرقية والجلوبولين الدرقي) في كل من الدم والنسيج الدرقي.

(الإطار 15-2): بينات الإمراض المناعي الذاتي في التهاب الدرقية لهاشيموتو

* وجود اللمفاويات المحسسة بشكل نوعي للمستضدات الدرقية في الدوران
* إيضاح الأضداد الذاتية المصلية التي تنبه أو تحصر نمو وانقسام الخلايا الدرقية
* ارتشاح الدرقية البارز باللمفاويات التائية المكتنف خلايا +CD4و +CD8
* تحريض التهاب درقية مناعي ذاتي تجريبي متواسط خلوياً لدى حقن المستضدات الدرقية
* الارتباط مع أمراض مناعية ذاتية أخرى في أشخاص محددين وفي العائلات
* ازدياد اختطار اللمفومة

يختلف التأهب الجيني لالتهاب الدرقية لهاشيموتو عن داء جريفز، لا يوجد ارتباط معتد به مع النمط الفرداني لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا) DR3,B8,A1، وعوضاً عن ذلك هناك مجال من الارتباط الضعيف نسبياً مع أنماط أخرى متعددة الأشكال (Polymorphism) لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا) والتي تختلف حسب المجموعة الإثنية.

المحرضات البيئية غير مؤكدة، تقترح بينات محددة ارتباطاً مع عدوى ڤيروس اللمفاويات التائية البشري من النمط الأول (HTLV-1) في الأشخاص اليابانيين المصابين بداء هاشيموتو. العدوى بهذا الڤيروس شائعة نسبياً في اليابان ولكنها نادرة جداً في باقي أنحاء العالم، ولا يبدو معقولاً أن يكون هذا العامل مسؤولاً عن كل حالات التهاب الدرقية لهاشيموتو. ترافق التعرض للإشعاع البيئي (مثل: تالياً لكارثة تشيرنوبيل في روسيا) مع ازدياد حدوث التمنيع الذاتي الدرقي لكن اعتداد ذلك للحالات المتفرقة غير واضح. يوحي الانتشار الواسع للتمنيع الذاتي الدرقي دوين الإكلينيكي في المجتمعات الغربية (انظر الجدول 15-1) بأن المحرضات البيئية يجب أن تكون إما متوزعة بشكل واسع في هذه المجتمعات أو بعدم وجود محرض خارجي نوعي. وهذا قد يبدو متوافقاً مع نماذج حالية من التمنيع الذاتي حيث يحتمل أن تتطور الاستجابات المناعية الذاتية بعد تخريب عضو مستهدف بالعديد من العمليات الالتهابية المختلفة.

يتضمن التشخيص التفريقي لالتهاب الدرقية لهاشيموتو: الدراق البسيط والتهاب الدرقية دون الحاد (دي كورڤان). يتجلى الأخير بتضخم مؤلم مئلام ثنائي الجانب للغدة الدرقية، حمى منخفضة الدرجة ودعث عام. قد يكون التهاب الدرقية لدي كورفان ذو منشأ التهابي لأن الحالة غالباً ما تتلو مرضاً ڤيروسياً. تكون أضداد المستضدات الدرقية عابرة عادة وذات عيار منخفض، يوحي وجود عيار مرتفع من الأضداد للجسيمات الدقيقة الدرقية بتضرر درقي ملحوظ وقد تتطور الوذمة المخاطية لدى المريض في النهاية. يملك حوالي 70٪ من المصابين بهذا الالتهاب النادر مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) HLA B35 مما يوحي بأن الاستعداد لهذا المرض يُوجَه جزئياً بمركب التوافق النسيجي الرئيسي (MHC) أيضاً لكن في ناحية مختلفة عن الأمراض الصماوية المناعية الذاتية الأخرى.

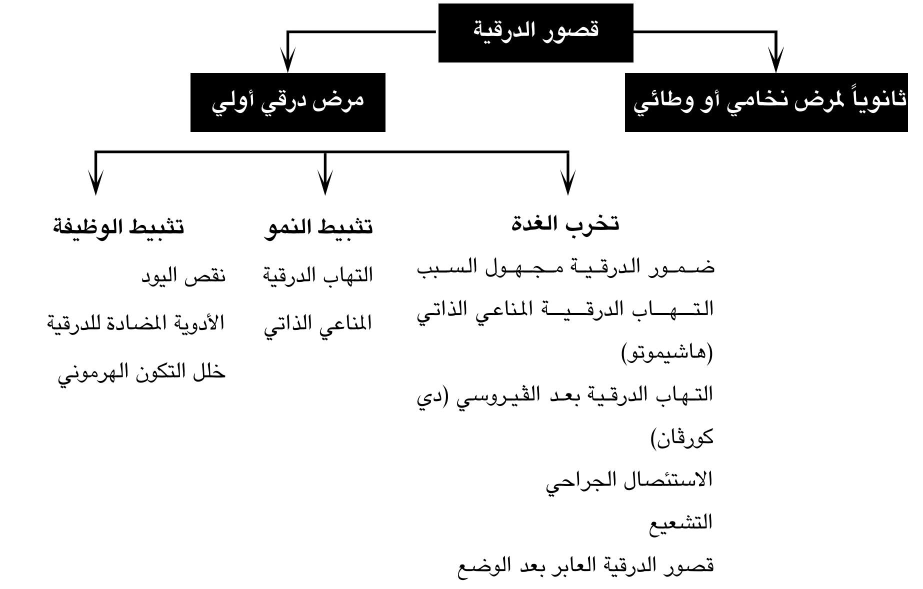
(الحالة 15-3) الوذمة المخاطية الأولية:

شكت امرأة تبلغ من العمر 41 عاماً إلى طبيبها بأنها دائمة الشعور بالبرد، وأنها أصبحت خرقاء بشكل متزايد وبالرغم من أنها لم تشر إلى أية شكاية أخرى فقد لاحظ زوجها نواماً (Lethargy) فيزيائياً وعقلياً متزايداً لديها في الأشهر الأخيرة. كان لدى إحدى أخواتها مرض درقي وعانت والدتها من فقر الدم الوبيل. لدى الفحص كان جلدها جافاً، والصوت خشناً، والشعر جافاً وقصيماً (Brittle) كانت سرعة النبض 58/ دقيقة وكان ضغط الدم 140/ 70، أظهرت المنعكسات الوترية لديها تأخراً ملحوظاً في طور الارتخاء.

إكلينيكياً، كان لديها قصور الدرقية وأثبت ذلك باختبارات وظائف الدرقية، كان T3 في المصل (0.4 نانومول/لتر ـ المدى السوي 0.8-2.4)، و T4 (4 نانومول/لتر ـ المدى السوي 9-23) وكان الهرمون المنبه للدرقية 12.1 مللي وحدة/لتر ـ المدى السوي 0.4-5) وجدت عيارات مرتفعة من الأضداد الذاتية لبيروكسيداز الدرقية في مصل المريضة بعيارات 1/128000 (6400 وحدة دولية/لتر) ولذا فإن لدى هذه المريضة الوذمة المخاطية الأولية وعولجت بجرعات تعويضية من ل–ثيروكسين.

15-3-3 الضمور الدرقي مجهول السبب Idiopathic thyroid atrophy (الوذمة المخاطية (Myxedema))

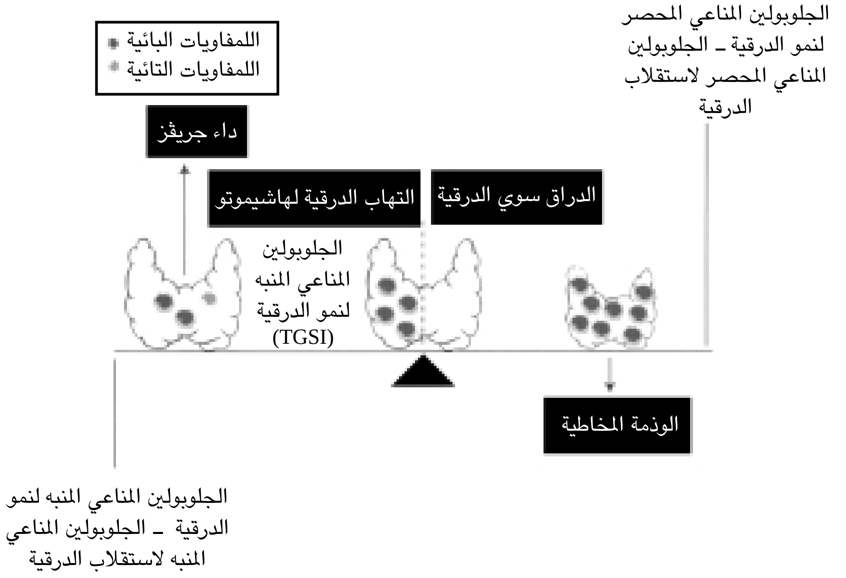
يصف تعبير الوذمة المخاطية الشكل الوخيم من قصور الدرقية حيث تؤدي ترسبات من مواد موسينية (Mucinous) إلى تسمك الجلد والنسج تحت الجلد ولكنه يستعمل غالباً كعلامة للقصور الدرقي بشكل عام، هناك أسباب متعددة (الشكل 15-4). يشاهد الضمور الدرقي مجهول السبب مثل التهاب الدرقية لهاشيموتو بشكل أكثر شيوعاً في النساء، تظهر خزعات الدرقية ارتشاحاً لمفاوياً، تليفاً وضموراً. توجد الأضداد ضد الدرقية بشكل تقليدي في نفس نسبة المرضى كما في التهاب الدرقية لهاشيموتو (انظر الجدول 15-1).



(الشكل 15-4): أسباب القصور الدرقي

إن إمراض ضمور الدرقية مجهول السبب مثير للاهتمام. لأنه كما توجد أضداد تنبه استقلاب الخلية الدرقية (في داء جريفز) وأخرى تنبه النمو (في دراق هاشيموتو والدراق البسيط)، فهناك كذلك أضداد في ضمور الدرقية مجهول السبب تحصر كلا النمو والاستقلاب (انظر الشكل 15-2). يمكن أن تحدث الأضداد المحصرة للنمو في غياب الأضداد المحصرة للوظيفة. ويبدو أنها أضداد أولية تتفاعل مع مستقبلات الهرمون المنبه للدرقية أو مواضع غشائية أخرى ولا يعرف سبب إنتاجها. يمكن للأضداد المحصرة للنمو الأمومية أن تلعب دوراً في تطور قصور الدرقية في الرحم وهكذا تؤدي لفدامة انعدام الدرقية (Athyrotic cretinism).

يُظهر مرض الدرقية المناعي الذاتي أن الحالة الإكلينيكية تعتمد على التوازن بين تأثيرات الخلايا التائية المحسسة والأضداد الذاتية ضد المستضدات الهدفية (الشكل 15-5). ومن هذا المنطلق تفيد أمراض الدرقية المناعية الذاتية كنموذج للحالات الصماوية المناعية الذاتية الأخرى.



(الشكل 15-5): مرض الدرقية المناعي الذاتي، تعتمد الحالة الإكلينيكية على التوازن بين الآليات المناعية العاملة في أي وقت واحد

15-4 الداء السكري (Diabetes mellitus):

15-4-1 تصنيف الداء السكري:

يقسم الداء السكري إلى الداء السكري المعتمد على الإنسولين (IDDM أو النمط 1) والداء السكري غير المعتمد على الإنسولين (NIDDM أو النمط 2). عُرضت المظاهر المتباينة لهذين النمطين في (الجدول 15-2)، يمكن تقسيم النمط الأول للسكري أبعد من ذلك إلى شكلين رئيسيين (الجدول 15-3): التقليدي ـ المتفاوت اليفعي [Juvenile variant] (يدعى نمط 1أ ـ 1a)، والنمط الذي يصيب النساء الأكبر سناً وذو صلة وثيقة بالاضطرابات المناعية الذاتية الأولية الأخرى (نمط 1ب ـ 1b). يملك أغلب المصابين ذوي النمط (1أ) أضداداً للخلايا الجزرية (ICA) عند ظهور الداء. وعلى كل حال فإن هذه الأضداد عابرة وفي أقل من 10٪ من هذه المجموعة تبقى لديهم أضداد الخلايا الجزرية بعد خمس سنوات. وبالعكس تميل أضداد الخلايا الجزرية للاستدامة في النمط (1ب).

15-4-2 الإمراض المناعي للسكري:

الداء السكري داء مناعي ذاتي نوعي تجاه العضو (Organ-specific) كما هو الحال في مرض الدرقية ويترافق بأمراض مناعية ذاتية أخرى نوعية للأعضاء مثل التسمم الدرقي (الجدول 15-2 و 15-3) هناك فشل في إنتاج الإنسولين في الداء السكري المناعي الذاتي بسبب استجابة مناعية نوعية موجهة ضد خلايا بيتا المنتجة للإنسولين في جزر لانجرهانس البنكرياسية. تظهر الدراسات الهيستولوجية ارتشاحاً مناعياً شاملاً للجزر بالخلايا التائية المفعّلة CD8و CD4 والبلاعم، نقصاً في عدد خلايا بيتا واستبقاء نسبياً لخلايا ألفا المنتجة للجلوكاكون. تبدي خلايا بيتا تعبيراً لكلا جزيئات الصف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي والجزيئات المساعدة المنبهة، مما يشير إلى أنها قد تقدم أضداداً ذاتية إلى الخلايا التائية +CD4. إن الارتشاح الخلوي للجزر وتضرر خلايا بيتا التالي قد يسبق الداء السكري الصريح بعدة سنوات أو عقود أحياناً، يوحي وجود أضداد الخلايا الجزرية الجائلة، الخلايا التائية المفعّلة واضطراب تحمل الجلوكوز بتخريب خلايا بيتا دون الإكلينيكي قبل فترة طويلة من تطور الداء السكري الإكلينيكي (الشكل 15-6).

(الجدول 15-2): أنماط الداء السكري

المظهر	النمط 1	النمط 2
ـ الانتشار	1:3000 من السكان	1:750 من السكان
ـ العمر وقت الحدوث	عادة أقل من 30 سنة	عادة أكثر من 40 سنة
ـ سرعة الحدوث الإكلينيكي	حاد	مخاتل
ـ الارتباط مع الاضطرابات المناعية الذاتية	نعم	لا
ـ أضداد الخلايا الجذرية	نعم	لا
ـ أضداد ذاتية أخرى	أحياناً	لا
ـ النسبة من حالات الداء السكري	20-30٪	70-80٪
ـ الارتباط مع مستضد الكريات البيض البشروية (هلا)	نعم: B8/DR3/BW15/DR4	لا

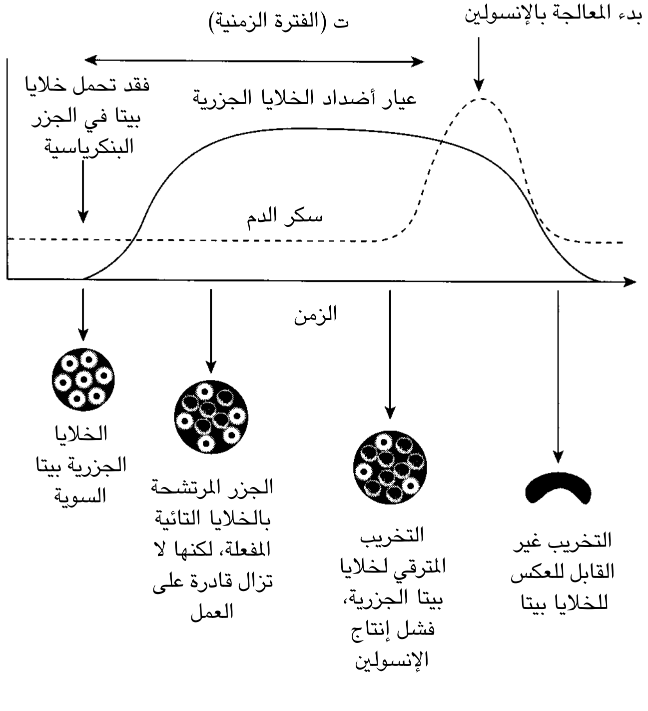
(الجدول 15-3): التقسيمات الفرعية للداء السكري ـ النمط الأول

المظهر	النمط 1 أ	النمط 1 ب
ـ السبب المحتمل	التهاب الجزر الڤيروسي	اضطراب غدي متعدد مناعي ذاتي
ـ نسبة الجنس ـ أنثى: ذكر	2.1:1	1:5
ـ العمر عند الحدوث	أقل من 15 سنة	أي عمر
ـ الأمراض المناعية الذاتية المرافقة	أحياناً	درقية، فقر الدم الوبيل، التهاب الكظر
ـ أضداد الخلايا الجزرية:		
* عند الحدوث	90٪	محتمل
* بعد خمس سنوات	أقل من 10٪	40٪ ثابتة
* أضداد ذاتية نوعية للأعضاء أخرى	قليلة	متعددة

تم تمييز مستضدات ذاتية متنوعة في الداء السكري المناعي الذاتي. وقد درست استجابات الأضداد ولدرجة أقل استجابات الخلايا التائية ضد هذه المستضدات بالتفصيل. وتتضمن المستضدات الأقرب صلة إلى المرض مستضدات سطح الخلية الجزرية مثل مستقبلة الإنسولين، الإنزيمات الهيولية وخاصة نازعة كاربوكسيل حمض الجلوتاميك (Glutamic acid decarboxylase)، البروتينات المكتنفة في نقل الحبيبات الحاوية على الإنسولين، والإنسولين ذاته. من المحتمل أن أضداد الخلايا الجزرية المكتشفة بالتألق المناعي مصنوعة من مزيج من الأضداد المتفاعلة ضد نازعة كاربوكسيل حمض الجلوتاميك (GAD) ومستضدات هيولية أخرى متعددة. لم تميز العلاقة بين الاستجابات المناعية الذاتية هذه وبين تضرر الخلايا الجزرية بشكل جيد، لكن نكس الداء السكري التالي لزرع البنكرياس في التوائم المتماثلة غير المتوافقة المصابة بالداء السكري المعتمد على الإنسولين، الدراسات الهيستولوجية والبينات من النماذج الحيوانية توحي باحتمال قتل خلايا بيتا من قبل الخلايا التائية السامة للخلايا وكون الأضداد الذاتية تلعب دوراً أقل.

من بين المستضدات الذاتية المحتملة المتنوعة، فإن نازعة كاربوكسيل حمض

الجلوتاميك قد استأثرت باهتمام خاص. أول وصفت أضداد نازعة كاربوكسيل حمض الجلوتاميك (GAD) في الحالة العصبية المدعوة بمتلازمة الرجل المتيبس (Stiff man syndrome) والتي ترتبط غالباً مع الداء السكري المعتمد على الإنسولين وأضداد الخلايا الجذرية. إن أضداد نازعة كاربوكسيل حمض الجلوتاميك هي علامة منبئة قوية بالتطور التالي للسكري المعتمد على الإنسولين، وظهر أن استجابات الخلايا التائية والبائية لنازعة كاربوكسيل حمض الجلوتاميك ذات أهمية ممراضة رئيسية للسكري في النماذج الحيوانية.



(الشكل 15-6): العلاقة بين الضرر المتواسَط مناعياً للخلايا الجزرية، أضداد الخلايا الجزرية كواصمة لهذه العملية وسكر الدم. إن الفترة الزمنية (ت) تمثل نافذة الفرصة للتداخل المناعي لمنع الداء السكري.

تسهم العوامل الجينية بشكل معتبر في اختطار تطور الداء السكري المعتمد على الإنسولين. يتعرض التوأم المثيل (غير المصاب) لمريض سكري مشخص حديثاً إلى فرصة 35٪ تقريباً لتطور المرض لاحقاً لديه، مقارنة مع اختطار 0.4٪ في تعداد السكان العام. يمكن أن تعزى نسبة وافرة من هذا التأهب الجيني إلى الارتباط مع تعدد الأشكال (Polymorphism) النوعي من مركب التوافق النسيجي الرئيسي. تشير دراسات التنميط النسيجي الباكرة أن حوالي 95٪ من المرضى السكريين من المجموعة الإثنية شمال أوروبا يمتلكون مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) DR3 و/أو DR4) مقارنة مع 45٪ (من الأشخاص الأصحاء). أظهرت الدراسات المتتالية لجينة (هلا) على المستوى الجزيئي أن هذا الارتباط مع (هلا) DR ثانوي لصلة أقوى مع متفاوت (DQ (Variant لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا). العامل الحيوي هو الحمض الأميني في الموقع 57في سلسلة بيتا من DQ من (هلا). يبدو أن المتفاوت الجيني لسلسلة بيتا من DQ الذي يرمّز الحمض الأميني أسبارتات في هذا الموضع يمنح وقاية ضد الداء السكري المعتمد على الإنسولين، بينما يزيد الترميز المختلف لأحماض أمينية أخرى من الاختطار. نشأ الارتباط مع مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) DR3 و DR4 بسبب أن هذه الألائل لـ DR في السكان شمالي أوروبا ذات صلة بألائل بيتا DQ التي لا ترمّز الأسبارتات. لا تعرف الآلية وراء هذا الارتباط الجزيئي الشديد النوعية لكن الحمض الأميني السابع والخمسين في سلسلة بيتا من (هلا) DQ يتوضع في التلم الرابط للمستضد ومن المحتمل أنه يؤثر على ارتباط الببتيدات المستضدية الذاتية الحرجة.

بالرغم من أن هذا هو الارتباط الأمتن والأكثر وضوحاً بين جينة ما واختطار الداء السكري؛ توحي الدراسات المفصلة لأعداد كبيرة من العائلات بأهمية التآثر بين 10-15 جينة في السيطرة على حدوث الداء السكري المعتمد على الإنسولين.

إن الملاحظة بأن أكثر من 50٪ من التوائم المتماثلة (غير المصابين بالداء السكري) لمرضى سكريين حديثي التشخيص لا يتطور الداء السكري لديهم بشكل مطلق تشير إلى وجود عوامل بيئية أيضاً تلعب دوراً في تحريض هذا الداء. ولقد

أكد ذلك بشكل أوسع بازدياد عام في حدوث الداء السكري المعتمد على الإنسولين في العقد الأخير، والتغيرات الفصلية في التشخيص مع ذروات في الخريف والشتاء. ركزت نماذج المسببات البيئية للسكري المعتمد على الإنسولين حول العوامل المعدية. يمكن ربط عدد قليل من حالات الداء السكري وبشكل مؤقت مع العداوى النوعية وبالأخص الڤيروسات التي يُعرف بتوجهها (Tropism) للبنكرياس مثل النكاف (Mumps) وكوكساكي. لوحظ وجود تشابهات بين سلسلة من بروتينات معينة لڤيروس كوكساكي وأضداد الخلايا الجزرية مثل: نازعة كاربوكسيل حمض الجلوتاميك (Glutamic acid decarboxylase) موحية باحتمال التمنيع الذاتي المحرض بالتمويه (Mimicry) الجزيئي (انظر الفصل الخامس). لا يبدي أغلب المرضى السكريين حديثي التشخيص أية علاقة ثابتة بأية عدوى نوعية. تجب الملاحظة بأن النماذج الحالية من التمنيع الذاتي (الفصل الخامس) لا تحتاج محرضاً نوعياً، ومن المحتمل أن المرض المناعي الذاتي يتلو مختلف الأذيات الالتهابية للعضو المستهدف.

أجريت محاولات لتوقي الداء السكري المعتمد على الإنسولين بالعلاج المناعي لأن الداء السكري المعتمد على الإنسولين متواسط مناعياً. اكتنفت محاولات إيقاف تخريب خلايا بيتا علاجاً كابتاً للمناعة مكثفاً (مثل السيكلوسبورين أو الأضداد أحادية النسيلة) يبدأ عند التشخيص، عندما يكون قد بقي أقل من 10٪ من كتلة الخلايا بيتا الفعالة وظيفياً على سبيل الاحتمال. ومن غير المدهش أن يكون النجاح في تحريض هدأة الداء السكري كان محدوداً. أظهرت التجارب ذات الشاهد فعالية السيكلوسبورين A في صيانة الهدأة للسنة الأولى على الأقل بعد حدوث الداء في حوالي 25٪ من المرضى السكريين المشخصين حديثاً. على كل حال هناك اهتمامات رئيسية حول سلامة وفعالية السيكلوسبورين على المدى الطويل، مما يحد من استعماله. هناك سبيل بديل يكون بتحريض التحمل النوعي لأضداد الخلايا الجزرية الرئيسية. لا يعرف فيما إذا كان يمكن تحقيق ذلك في الإنسان لكن التجارب على الحيوان توحي بأن إعطاء المستضد الذاتي بطرق معينة (خاصة عبر السطوح المخاطية) يمكن أن يغير الاستجابة المناعية لذلك المستضد، وكلاهما يقي ويوقف سير الداء السكري المعتمد على الإنسولين.

تحدد إجراء زرع البنكرياس بسبب مشاكل جراحية متعددة بالإضافة للحاجة للكبت المناعي توقياً للرفض. هناك بعض الاستراتيجيات قيد التطوير وهي قد تمكن من الزرع النوعي لخلايا الجزر بشكل مقاوم للهجمات المناعية.

لا يترافق النمط الثاني من الداء السكري مع أضداد خلايا الجزر. يبدي هذا النمط من الداء السكري ميلاً عائلياً قوياً لكن بدون ارتباط مع المناعة الذاتية أو بأي نمط خاص لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا). وعلى كل حال فإن 10٪ من المرضى البالغين المعالجون بدئياً بتحديد القوت أو خافضات السكر الفموية لديهم أضداد الخلايا الجزرية في مصلهم عند القدوم. وهؤلاء المرضى غالباً ما يحتاجون إلى العلاج بالإنسولين في النهاية للحصول على التحكم المقنع بالداء السكري ولذلك يعتبرون من النمط الأول الخافي (Latent) للداء السكري.

3-4-15 مضاعفات الداء السكري:

العدوى (Infection) هي المضاعفة الرئيسية للسكري. لا تعرف آلية زيادة الاستعداد للعدوى، بالرغم من أن مرضى الداء السكري غير المتحكم به بشكل جيد يكون لديهم عيوباً في وظيفة العدلات، والتي تنعكس بعد العلاج الكافي بالإنسولين.

تكتنف المضاعفات طويلة الأمد للسكري أمراض الشرايين الرئيسية (مؤدية إلى العصيدة (Atheroma)) أو الشعيرات (الاعتلال الوعائي الدقيق). يكون الاعتلال الوعائي الدقيق مسؤولاً عن الآفات الشبكية والكبيبية في الداء السكري. يعد الاعتلال الشبكي الداء السكري مسؤولاً عن العديد من حالات العمى المكتسب في البالغين الشباب ومتوسطي العمر. نادراً ما يشاهد اعتلال الشبكية خلال خمس سنوات من التشخيص لكن أكثر من ثلث المرضى يصابون بعد 15-20 سنة من التشخيص. العامل الرئيسي الذي يتقي حدوث هذه المضاعفات هو التحكم طويل الأمد بسكر الدم ضمن الحدود الفيزيولوجية.

(الحالة 15-4) الداء السكري:

راجعت امرأة حامل تبلغ من العمر 26 عاماً عيادة ما قبل الولادة بشكل منتظم. لم يكن لديها تاريخ مرضي عائلي للإصابة بالداء السكري. في الأسبوع الرابع والعشرين للحمل وجد لديها بيلة سكرية (Glycosuria) لا أعراضية. لم يظهر اختبار تحمل السكر وجود ارتفاع في سكر الدم الصيامي فحسب بل كان تحمل السكر لديها مضطرباً. تم تشخيص الداء السكري الحملي (Gestational DM) وأُدخلت المستشفى للسيطرة على الداء السكري وتم تحقيق ذلك بعامل فموي خافض للسكر فقط وأرشدت المريضة لفحص البول يومياً. كان الحمل خالياً من الاضطرابات وسوياً وتمت الولادة لوليد يبلغ من العمر 3.8 كيلوجرام. عاد تحمل السكر إلى السوي في النفاس، وعلى كل فإن أضداد الخلايا الجزرية البنكرياسية التي احتواها المصل عند التشخيص استمرت بالإيجابية وبعد تسع سنوات تالية وبعد الفحص السنوي ظهر لدى المريضة الداء السكري الصريح.

15-4-4 هل الاختبارات المناعية مفيدة؟

ليس للاختبارات المناعية دور في تشخيص الداء السكري. هناك على كل حال أربعة واصمات ذات نوعية كافية لأن تكون ذات قيمة تنبؤية لاختطار تطور الداء السكري المعتمد على الإنسولين في أقرباء الدرجة الأولى وهي: أضداد الخلايا الجزرية، أضداد الإنسولين، أضداد نازعة كاربوكسيل حمض الجلوتاميك (GAD) واستجابة الإنسولين الشاذة التالية للحِمل الداء السكري الوريدي. ولقد تركز أغلب الانتباه إلى القيمة التنبؤية لأضداد الخلايا الجزرية (الحالة 15-4) هذا الاختبار نوعي للداء السكري، فهناك 6٪ فقط من المرضى المصابين بأمراض مناعية ذاتية أخرى نوعية للأعضاء، و 3٪من أقرباء مرضى الداء السكري من الدرجة الأولى و 0.5٪ من المرضى الشاهدين (Controls) لديهم هذه الأضداد المصلية، كما أن عيار هذه الأضداد مهم في تحديد النتيجة. في دراستين كبيرتين لأقرباء المصابين بالداء السكري (مجموعة ذات اختطار مرتفع) تمت متابعتهم لمدة ثماني سنوات فإن أكثر من 50٪ من هؤلاء الذين لديهم عيار مرتفع لأضداد الخلايا الجزرية أصيبوا بالداء السكري المعتمد على الإنسولين، بينما أصيب حوالي 10٪ فقط ممن كان لديهم

هذا العيار منخفضاً. وفي مسح عام لتلاميذ المدارس، فإن من كانوا إيجابيي أضداد الخلايا الجزرية كان احتمال تطور الداء السكري المعتمد على الإنسولين لديهم أكثر بـ 500 مرة خلال فترة عشر سنوات من سلبيي هذه الأضداد. ولسوء الحظ، فإن التداخل المناعي لمنع تخرب الخلايا الجزرية التالي لا يتم اتخاذه حالياً بسبب الآثار الجانبية لهذه المعالجة.

5-15 مرض الكظر:

إن قصور وظيفة القشر الكظري الأولي أو داء أديسون مرض غير شائع يصيب 6 من كل 100 ألف من السكان، تنجم بعض حالات داء أديسون عن تخريب قشر الكظر بسبب السل، الأمراض الورامية الحبيبية الأخرى أو السرطانة (أولية أو ثانوية). أغلب الحالات 75-80٪ والمدعوة داء أديسون مجهول السبب تكون ذات منشأ مناعي ذاتي أي: التهاب الكظر المناعي الذاتي.

(الحالة 5-15) داء أديسون:

تظاهرت الحالة في فتاة تبلغ من العمر 12 سنة بعدم ارتياح بطني غامض لمدة ستة أشهر. كما لاحظت أحياناً حدوث إسهال لكن بدون خروج الدم. أقرت بوجود فقد وزن (ستة كيلوجرامات) وقهم.

لدى الفحص كانت المريضة متصبغة بشكل واضح بالرغم من ظنها بأن ذلك كان نتيجة التعرض للشمس وعلى كل حال، فإن مخاطية الفم واللثة كانت بنية أيضاً، ولم يكن هناك علامات فيزيائية أخرى.

كان مستوى الكورتيزول (Cortisol) منخفضاً لديها، واستجابتها للهرمون المنمي لقشر الكظر في اختبار السيناكتين (Synacthen) كانت ضعيفة. وُضع تشخيص فشل قشر الكظر (Adrenal cortical failure). أظهرت أشعة البطن عدم وجود مناطق متكلسة في كلتا غدتي الكظر واحتوى المصل لديها أضداداً لقشر الكظر متماشية مع تشخيص داء أديسون التالي لالتهاب الكظر المناعي الذاتي. كما احتوى المصل أيضاً أضداداً لخلايا الجزر البنكرياسية والجسيمات الدقيقة الدرقية. في ضوء حداثة سنها عند القدوم ووجود هذه الأضداد المصلية، فإنه يجب متابعتها بفواصل سنوية لاكتشاف تطور أي اعتلال صماوي مناعي ذاتي آخر (انظر الأسفل).

15-5-1 مرض الكظر المناعي الذاتي:

تنجم أكثر من ثلاثة أرباع جميع حالات داء أديسون عن التهاب الكظر المناعي الذاتي الذي يصيب قشر الكظر لكنه يستبقي اللب. أكثر شيوعاً في النساء مثل الاعتلالات الصماوية المناعية الذاتية الأخرى وذروة الحدوث بين عمر 40-50 سنة. يجب اختبار مصل المرضى لجميع أنواع الأضداد الذاتية النوعية للأعضاء لأن 40٪ لديهم على الأقل اعتلال صماوي مناعي ذاتي آخر على الأقل (الشكل 15-4). قد يكون وجود الأضداد الذاتية متنبئاً بالحدوث المستقبلي للمرض وهكذا يمكن البدء فوراً بالعلاج التعويضي (Replacement therapy) (أو أي علاج آخر متعلق بالحالة).

تم عرض بينات الاكتناف المناعي في داء أديسون الذاتي في (الإطار 15-3) إن وجود أضداد مستضدات قشر الكظر الهيولية في هذا المرض تقترح الاكتناف المناعي، لأن أقل من 5٪ من المرضى المصابين بتضرر الكظر بسبب التدرن لديهم هذا الضد. يمكن إظهار المناعة المتواسطة خلوياً لنسيج الكظر في حوالي 60٪ من المرضى المصابين بداء أديسون مجهول السبب. كما كشفت أضداد جائلة لمستقبلات المنمية القشرية والتي تحصر نمو خلايا الكظر المحرض بالهرمون المنبه لقشر الكظر (ACTH) في المختبر، من المحتمل أن مثل هذه الأضداد هي أضداد ذاتية ممراضة.

كُشف حديثاً أن اثنين من الإنزيمات المفاتيح في اصطناع الستيرويد وهما 17 - ألفا هيدروكسيلاز و 21 ألفا هيدروكسيلاز هي مستضدات ذاتية مستهدفة مكتنفة في إمراض فشل قشر الكظر.

(الجدول 15-4): ارتباط داء أديسون مجهول السبب مع أمراض صماوية أخرى

المرض المناعي الذاتي المرافق	النسبة المئوية للمرضى ذوي الاكتناف لأعضاء أخرى
أمراض الدرقية	19
الداء السكري	15
فشل المبيض	8
قصور الدريقة	4
فقر الدم الوبيل	2

(الإطار 15-3): بينات الاكتناف المناعي في داء أديسون مجهول السبب

* الارتباط مع أمراض مناعية ذاتية أخرى (الجدول 15-4)

* وجود أضداد ذاتية للخلايا الستيرويدية لقشر الكظر وحدوث مرتفع لأضداد ذاتية أخرى نوعية للأعضاء

* ارتشاح لمفاوي منتشر لقشر الكظر

* بينات المناعة المتوسطة خلوياً لمستضدات قشر الكظر

* فشل الكظر المحدث تجريبياً في الحيوانات بواسطة التمنيع بنسيج الكظر مع الانتقال بواسطة خلايا العقد اللمفية

15-6 مرض الدريقة (Parathyroid disease):

تنجم بعض حالات فشل الدريقة و عادة في الطفولة عن المناعة الذاتية النوعية للأعضاء. وهذه غالباً ما تترافق بداء أديسون، فشل المبيض المبتسر (Premature ovarian failure) أو فقر الدم الوبيل. قد يسبق البهق قصور الدريقة المناعي الذاتي. تكشف الأضداد الذاتية لنسيج الدريقة الهيولي في 30-70٪ من المرضى المصابين بقصور الدريقة مجهول السبب.

7-15 مرض الغدد التناسلية:

1-7-15 التهاب المبيض (Oophoritis):

غالباً ما يوصف الضهى (Amenorrhea) الأولي أو الضهى المبتسر في نساء مصابات بأمراض مناعية ذاتية و خاصة داء أديسون مجهول السبب، الوذمة المخاطية أو قصور الدريقة. من الناحية الهيستولوجية يظهر المبيضين ارتشاحاً لمفاوياً (التهاب المبيض) كما تفعل الأعضاء المستهدفة الأخرى في الاعتلالات الصماوية المناعية الذاتية. تملك هؤلاء النسوة أحياناً أضداداً للخلايا الستيرويدية والتي تتفاعل مع خلايا لايديج (Leydig)، الركمة (Granulosa) المبيضية وخلايا القراب الداخلية (Theca interna). ينبئ وجود مثل هذه الأضداد بتطور فشل المبيض وخاصة في المريضات المصابات بداء أديسون أو أمراض مناعية ذاتية أخرى ولازالت الوظيفة الطمثية لديهن سوية. يثبط مصل النساء الأخريات المصابات بضهى مبتسر ارتباط الهرمون المنبه للجريب (FSH) بمستقبلاته. لازالت أهمية إمراض أضداد المبيض في التهاب المبيض المناعي الذاتي بحاجة للتقييم.

8-15 العقم (Infertility):

(الحالة 15-6) العقم الذكري المناعي الذاتي:

بالرغم من أن هذا الرجل البالغ من العمر 29 عاماً متزوج منذ ست سنوات، لكنه لم يرزق بأطفال. أجريت الفحوصات الموسعة لزوجته وكانت الإباضة (Ovulation) منتظمة لديها مع دورة طمثية سوية وقناتي فالوب سالكتين (Patent)، بالإضافة لوظيفة صماوية سوية أيضاً. كانت مستويات الهرمون الملوتن (LH) والمنبه للجريب لديه سوية وكذلك التستوستيرون، لم يكن لديه تاريخ سابق لالتهاب أو رضح الخصية. ولدى الفحص كان المريض تام الذكورة، موفور الصحة كما كان حجم الخصيتين سوياً. أظهر فحص عينة المني نقصاً في تعداد النطاف مع بطء في الحركة ووجود جلوبولينات مناعية مرتبطة بالنطاف (من نوع A و G). .كان اختبار تماس مخاط العنق مع النطاف شاذاً و أثبت استعمال النطاف السوية لمتبرع ومخاط العنق السوي أن لدى الزوج فقط أضداداً مضادة للنطاف (Antisperm antibodies) مسببة العقم. كانت هناك أضداد ضد نطاف المتبرع الطازجة قابلة للكشف أيضاً في مصل المريض بعيار أكثر من 1/ 1000 وفي بلازما المني بعيار 32/1 . تم قبول المريض وزوجته في برنامج الإخصاب في المختبر (IVF).

15-8-1 العقم من الناحية المناعية:

في 5-15٪ من الأزواج المصــابين بالعـقم، هناك بينات على وجــود أضــداد للنطاف، قد تنتج هذه الأضداد من قبل الرجل، أو المرأة أو كلاهما.

يمكن جعل حيوانات المختبر الذكرية عقيمة بالتمنيع الفعال أو السلبي ضد مستضدات الخصية أو المني. إن تضرر السبيل المنوي بالجراحة، الرضح العارض، الانسداد أو العدوى في الرجل قد يحرض التمنيع الذاتي للمستضدات الخصوية والمنوية. وعلى سبيل المثال، تظهر الأضداد المضادة للنطاف في مصل 50٪ من الأشخاص المعرضين لاستئصال الأسهر (Vasectomy) خلال 6-12 شهراً من الجراحة. نادراً ما تظهر الأضداد المضادة للنطاف في بلازما المني بعد استئصال الأسهر لأن إنتاج الأضداد الموضعي يحدث من الناحية الدانية لمقر العمل الجراحي. قد تظهر عيارات مرتفعة من الأضداد المضادة للنطاف في المني بعد اعتكاس (Reversal) المفاغرة الأسهرية ـ الأسهرية (Vasovasostomy)، مما يؤثر على نجاح الاعتكاس.

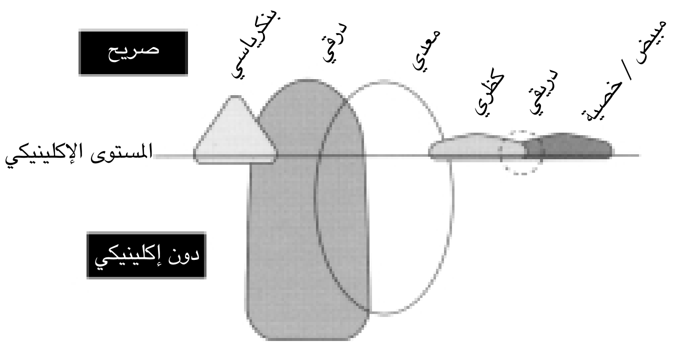
15-9 مرض النخامية:

إن مرض النخامية المناعي الذاتي نادر مقارنة مع الأعضاء الصماوية الأخرى. أحياناً يملك المرضى المصابون بأمراض صماوية مناعية ذاتية متعددة أضداداً تلون الغدة النخامية البشرية السوية لكن اعتداد ذلك غير واضح.

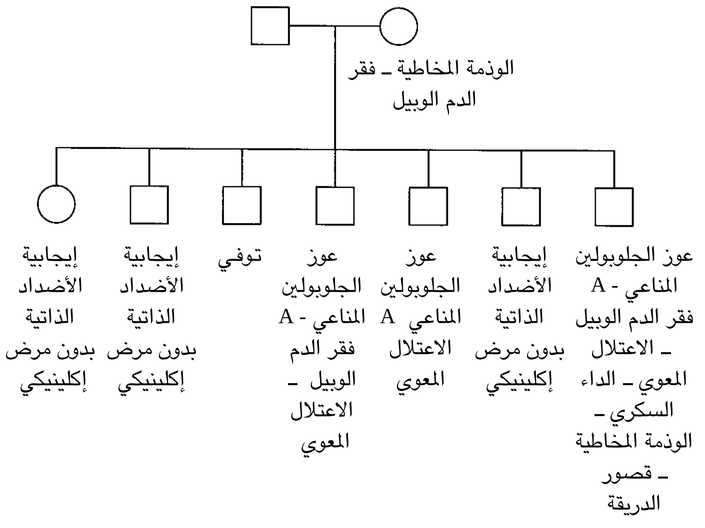
15-10 المرض الصماوي المتعدد المناعي الذاتي:

إن العلاقة الوثيقة بين الأمراض الصماوية المناعية الذاتية المختلفة واضحة من المناقشات السابقة. وقد لا يقتصر تراكبها على مريض معين فقط، ولكن تحدث في أفراد آخرين من العائلة (الشكل 15-7) إن اشتراك اثنين على الأقل من الاعتلالات الصماوية المناعية الذاتية في مريض واحد نادر الحدوث ويعرف بالمرض الصماوي المتعدد المناعي الذاتي.

ميزت ثلاثة أنماط رئيسية من المرض الصماوي المتعدد المناعي الذاتي بالرغم من أن التطابق المحكم ضمن هذا النمط لا يحدث في كل الحالات. تبدي هذه المتلازمات ميلاً قوياً للحدوث ضمن العائلات بالرغم من حدوث الحالات بشكل متفرق. في العائلات المصابة بالحالة المدعوة بالنمط الأول من المتلازمات الغدية المتعددة يكون لديهم فشلاً مناعياً ذاتياً خاصة في الدريقات (Parathyroid glands)، قشر الكظر والغدد التناسلية مشتركة مع داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن. تم ربط هذه المتلازمة في بعض العائلات إلى جين متوضع على الكروموسوم الحادي و العشرين. أما العائلات ذات النمط الثاني للمتلازمات الغدية المتعددة فلديها فشلاً كظرياً مشتركاً مع التمنيع الذاتي للدرقية و/ أو الخلايا الجزرية. يتألف النمط الثالث من المرض الصماوي المتعدد من اشتراك التمنيع الذاتي الدرقي مع اضطرابين مناعيين ذاتيين آخرين على الأقل وخاصة فقر الدم الوبيل، الداء السكري المعتمد على الإنسولين واضطرابات مناعية غير صماوية مثل الاعتلال المعوي المناعي الذاتي أو الوهن العضلي الوبيل. يرتبط كلا النمطين الثاني والثالث من المتلازمات المناعية الذاتية بشكل قوي إلى النمط الفرداني A1 B8 DR3 وتميل لأن تملك نمطاً سائداً من الوراثة (الشكل 15-8).



(الشكل 15-7): تراكب الاضطرابات المناعية الذاتية



(الشكل 15-8): دراسة عائلية في النمط الثالث من الاعتلال الصماوي المتعدد المناعي الذاتي

* قراءات للاستزادة:

General

- Baker JR (1997) Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 278,1931-7.
- Song Y-H, Li Y & MacLaren NK (1996) The nature of autoantigens targeted in autoimmune endocrine disease. *Immunol. Today* 17,232-8.
- Weetman AP (1991) Autoimmune Endocrine Disease. Cambridge University Press, Cambridge.

Thyroid disease

- Dayan CM & DarLiels CH (1996) Chronic autoimmune thyroiditis. *N. Engl. J. Med*. 335, 99-107.
- Cittoes NJ & Franklyn JA (1998) Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. *Drugs* 55, 543-53.

Diabetes mellitus

- Durinovic-Bello (1998) Autoimmune diabetes: the role of T cell, MHC molecules and autoantigens. *Autoimmunity* 27,159-77.
- Falorni A, Kassi G, Murdolo C & Caleinaro F (1998) Controversies on humoral immune markers of insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metaboll* (Suppl 2),307-17.
- Schranz DB & Lernmark A (1998) Immunology in diabetes: an update. *Diabetes Metab. Rev.* 14, 3 -29.
- Wegman DR (1997) The immune response to islets in experimental diabetes and insulin dependent diabetes mellitus. *Curr. Opin. Immunol.* 8,860-4.

Adrenal disease

- Weetman AP (1997) Autoantigens in Addison's disease and associated syndromes. *Clin. Exp. Immunol.* 107,227-9.
- Editorial (1992) Enzymes as autoantigens. *Lancet* 339, 779-80.

* الأسئلة :

1- تملك الأضداد المراضة في داء جريڤز نوعية لأي من التالي:

أ ـ النوى

ب ـ الجسيمات الدقيقة الدرقية

ج ـ الجلوبولين الدرقي

د ـ مستقبلات الهرمون المنبه للدرقية (TSH)

هـ ـ الهرمون المنبه للدرقية

2- اختبار الأضداد الذاتية الروتيني الأكثر نفعاً في مرض الدرقية المناعي الذاتي المتوقع هو:

أ ـ النوى

ب ـ مستقبلات الهرمون المنبه للدرقية

ج ـ الجسيمات الدقيقة الدرقية (بيروكسيداز)

د ـ الهرمون المنبه للدرقية

هـ ـ الجلوبولين الدرقي

3- قد تتلو الوذمة المخاطية المناعية الذاتية التهاب الدرقية لهاشيموتو:

صحيح / خطأ

4- يملك الأطفال المصابون بالداء السكري المعتمد على الإنسولين عادة أضداداً مصلية لأي من المستضدات الذاتية التالية عند القدوم:

أ ـ الخلايا الجزرية البنكرياسية

ب ـ الجسيمات الدقيقة الدرقية

ج ـ الخلايا الجدارية المعوية

د ـ النوى

هـ ـ جزيئات الجلوبولين المناعي G

5- لا تشاهد أضداد الخلايا الجزرية البنكرياسية بتاتاً في الداء السكري الحملي:

صحيح / خطأ

6- يترافق داء أديسون الذاتي بأي من الحالات التالية؟

أ ـ فشل المبيض المناعي الذاتي

ب ـ قصور الدريقة مجهول السبب

ج ـ السل الرئوي

د ـ فرط الدريقة

هـ ـ سرطانة المعدة

7- تشاهد الأضداد المضادة للنطاف في أحد الشريكين أو كلاهما في 12٪ من الأزواج المصابين بالعقم:

صحيح / خطأ

8- يترافق النمط الثالث للمرض الصماوي المتعدد المناعي الذاتي بوراثة مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) DR3:

صحيح / خطأ

9- ارتشاح الدرقية اللمفاوي مميز لأي من التالي؟

أ ـ الوذمة المخاطية

ب ـ التهاب الدرقية لهاشيموتو

ج ـ داء جريفز

د ـ سرطانة الدرقية

هـ ـ الحالة السوية

10- لا يمكن أن تحدث الأضداد المنبهة والمحصرة لمستقبلات الهرمون في نفس المريض:

صحيح / خطأ

الفصل السادس عشر

أمراض الدم

Diseases of the blood

1-16: مقدمة

1-1-16 آليات التخريب

2-16: حالات فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

الحالة 16-1 فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الأولي

1-2-16 حالات فقر الدم الانحلالي بالأضداد الدفئية

(Warm antibody hemolytic anemias)

الحالة 16-2 داء الراصات الدموية البرودية

(Cold hemagglutinin disease)

2-2-16 حالات فقر الدم الانحلالي بالأضداد البردية

الحالة 16-3 فقر الدم الانحلالي المحرض بالسيفالوسبورينات

3-2-16 حالات فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي المحرض بالأدوية

4-2-16 البيلة الهيموجليبينية الليلية الانتيابية

(Paroxysmal nocturnal hemoglobinurea)

5-2-16 الأضداد الخيفية (Alloantibodies) المسببة لفقر الدم

3-16: قلة الصفيحات المناعية (Immune thrombocytopenia)

الحالة 16-4 قلة الصفيحات المناعية

1-3-16 قلة الصفيحات المناعية

2-3-16 قلة الصفيحات المحرضة بالأدوية

الحالة 16-5 أمراض الوليد المناعية الخيفية (Alloimmune)

3-3-16 قلة الصفيحات في الوليد

4-16: قلة العدلات (Neutropenia)

5-16: الخلايا سليفة مكونة الدم (Hemopoietic progenitor cells)

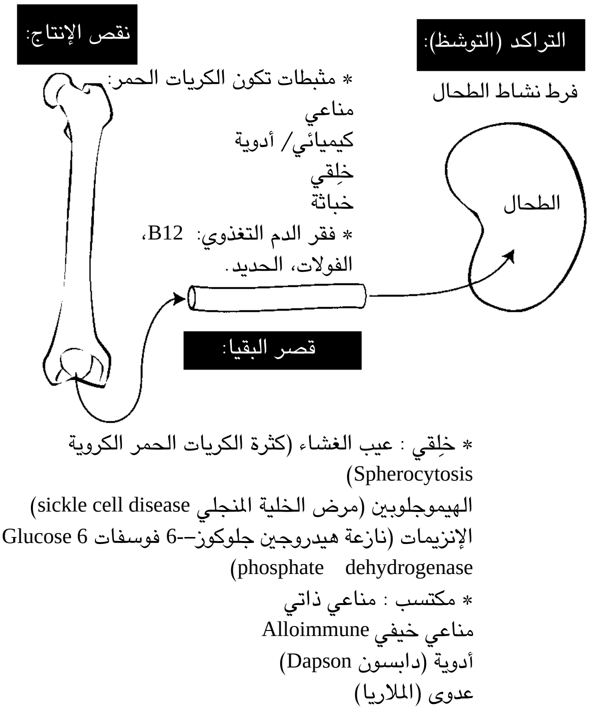
1-16 مقدمة:

بما أن العديد من مكونات الجملة المناعية تجول في الدم، فليس من المستغرب وجود تراكب بين علمي المناعة والدمويات. تناقش خباثات اللمفاويات المدعوة ابيضاض الدم واللمفومة في الفصل السادس. في هذا الفصل سوف نناقش الأمراض الدموية التي تلعب فيها الاستجابة المناعية دوراً إمراضياً. ومثال على ذلك فإن فقر الدم، قلة الصفيحات، قلة العدلات أو اضطراب تخثر الدم كلها قد تكون بسبب أضداد موجهة نحو مكونات الدم، و في أغلب هذه الحالات تكون هذه الأضداد أضداداً ذاتية، و على كل حال تنشأ الأمراض أيضاً عن تنبيه الأضداد الخيفية (الأضداد المناعية الإسوية Isoimmune antibodies) بسبب نقل الدم المتكرر أو الحمل (انظر الفصل الثامن عشر). نوقش أيضاً هنا التفعيل المباشر للمتممة بواسطة الكريات الحمراء ودور الجملة المناعية في فشل نقي العظم (مثل: فقر الدم اللا تنسجي).

إن الفيزيولوجيا المرضية لفقر الدم (الشكل 16-1) نموذج جيد لدراسة أسباب تناقص الخلايا الجائلة بشكل عام. بالرغم من ضآلة المعرفة للاحتياجات الخاصة لإنتاج الخلايا البيضاء السوية والصفيحات فهناك أسباب مماثلة لفشل الإنتاج أو التخريب الزائد لهذه المكونات.

1-1-16 آليات التخريب:

تستطيع الجملة المناعية أن تخرب الكريات الحمراء الناضجة، الصفيحات والعدلات وكذلك بعض السليفات الدموية في نقي العظم. المعرفة الأفضل هي للتخريب المناعي للكريات الحمراء (الشكل 16-2) قد يرتبط الضد بالمستضد على سطح الكرية الحمراء ويتم تخريب هذه الكريات الحمراء المغطاة بالضد إما بالبلعمة (Phagocytosis) أو بشكل أقل شيوعاً بالانحلال المتوسط بالأضداد والمتممة. من النادر حدوث الانحلال بالمتممة المباشر بدون اكتناف الأضداد. قد تكون المضاعفات الدموية ناجمة أيضاً عن المركبات المناعية الذوابة في الدوران. حيث تستطيع مثل هذه المركبات أن ترتبط بأغشية الكريات الحمراء عبر مستقبلات CR1 (C3b)، وهي عملية تدعى بالالتصاق المناعي (Immune adherence) (الشكل 16-2) أو بأغشية الصفائح عبر مستقبلات Fc مسببة التخريب بواسطة المتفرج البريء (Innocent bystander) (الشكل 16-2)

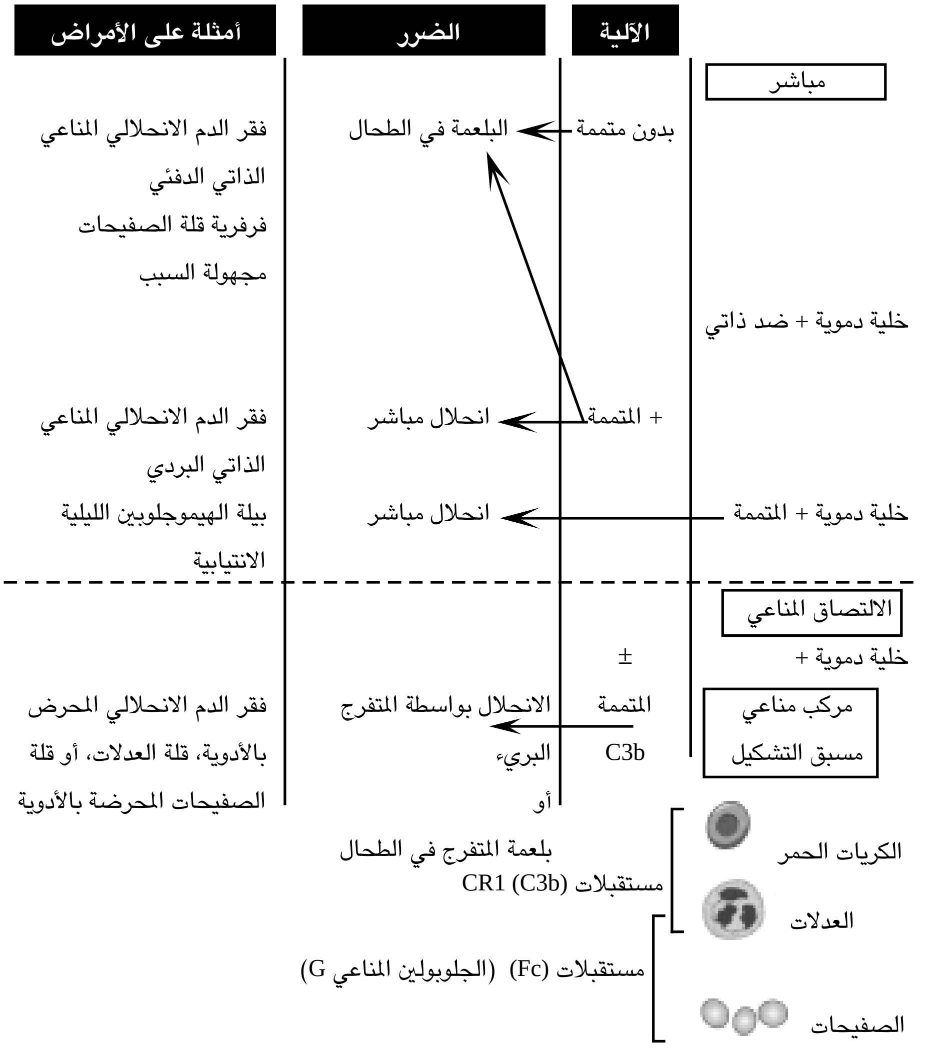


(الشكل 16-1): الفيزيولوجيا المرضية لفقر الدم

16-2 فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي:

ذكرت الأسباب الشائعة لفقر الدم في (الشكل 16-1). الجملة المناعية ليست مكتنفة غالباً، يسهم النقص التغذوي في حالات من فقر الدم أكثر عدداً من العمليات المناعية الذاتية. إن أكثر أسباب قصر بقيا الكريات الحمر شيوعاً في القوقازيين هو فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي بالرغم من أن العيوب الوراثية أكثر شيوعاً في مجموعات عرقية أخرى.

قد يكون فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي أولياً (مجهول السبب، بدون سبب معروف) أو ثانوياً لمرض سابق. ولا يبدو هناك أي اختلاف مصلي أو مناعي كيميائي في الأضداد الذاتية المتشكلة في الحالات الثانوية عن الحالات الأولية.



(الشكل 16-2): آليات التخريب المناعي للكريات الحمراء

يعتمد تشخيص فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي على إيضاح وجود الأضداد الذاتية المرتبطة إلى كريات المريض الحمراء أو الحرة في المصل. فحص التقصي المستعمل هو اختبار كومبس (Coombs' test) (الشكل 16-3)؛ تكشف الأضداد وعوامل المتممة على سطح الكريات الحمراء باستعمال كاشف مضاد

للجلوبولين الذي يتفاعل مع الجلوبولينات المناعية و مكون المتممة الثالث C3 ولكنه لا يفرق بين الأضداد النوعية الموجهة ضد الكريات الحمراء والمركبات المناعية الممتزة (Adsorbed) بثبات إلى سطح الكرية الحمراء. عملياً فإن مركبات الضد ـ الدواء هي الوحيدة التي تمتز بثبات كافي لكي تحدث مشكلة. إذا كان لدى المريض علامات على زيادة الانحلال بدون وجود تاريخ تناول أدوية فإن اختبار كومبس الإيجابي هو بينة ترجيحية جيدة على وجود فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي.

يمكن استعمال الأضداد النوعية للجلوبولين المناعي G و M ومكون المتممة الثالث في درجات حضانة مختلفة لتحديد نمط فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي (الإطار 16-1).

(الإطار 16-1): الآليات في فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

* الأضداد الذاتية من نوع الجلوبولين المناعي G المتفاعلة للدفء، أفضل ما تكشف في درجة حرارة 37° م.

* الأضداد الذاتية من نوع الجلوبولين المناعي M المتفاعلة للبرد، أفضل ما تكشف في درجة حرارة دون 37°م.

* فقر الدم الانحلالي المناعي المحرض بالأدوية

* الجلوبولين المناعي G المفعِّل للمتممة في حالات بيلة الهيموجلوبين البردية الانتيابية (الشكل 16-4).

(الحالة 16-1) فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الأولي
(Primary autoimmune hemolytic anemia):

لاحظ هذا المريض الذي يبلغ من العمر 32 عاماً بشكل تدريجي تلون العينين بالأصفر وإعتام البول، مع الشعور بالتعب المستمر بالإضافة إلى ضيق النفس أثناء صعود السلالم. لم يكن لدى المريض أعراض أخرى وبشكل خاص لم تكن هناك حكة، حمى أو نزف ولم يكن يتناول أي أدوية. بالفحص كان المريض مصاباً بفقر الدم واليرقان، لم يكن محموماً و لم توجد ضخامة عقد لمفية مجسوسة، ضخامة كبدية أو طحالية، طفح أو اعتلال مفصلي.

لدى إجراء الاستقصاءات كان الهيموجلوبين منخفضاً لديه (54جرام/لتر)، وبدا تعداد الخلايا البيضاء مرتفعاً ($40 \times (10)^9$ لتر)، لكن ذلك كان بسبب الخلايا الحمر المنواة (Nucleated) التي عدت ككريات بيضاء بواسطة العداد الآلي. أظهر فحص الفلم الدموي تعدد التلون الواضح مع وجود الخلايا الحمر المنواة والكريات المكورة، كان تعداد الشبكيات 9٪. كان بيليروبين المصل (47 ملي مول/لتر)، ناقلة الأمين الأسبارتية (90 وحدة دولية/لتر) ونازعة هيدروجين اللاكتات (5721 وحدة دولية /لتر) كلها مرتفعة. كان هناك جلوبولين مناعي G ومكون المتممة الثالث على سطوح الكريات الحمراء بواسطة اختبار كومبس المباشر. حوى المصل أضداداً ذاتية غير نوعية دفئية (أي: التفاعل مع كل الكريات الحمراء في لوحة الاختبار Test panel). كانت اختبارات الأضداد المضادة للنوى والعامل الروماتويدي سلبية كما كانت مستويات الجلوبولينات المناعية سوية. لم يكن هناك شرائط بارابروتينية في المصل، وكشفت كميات كبيرة من الهيموسيدرين في البول.

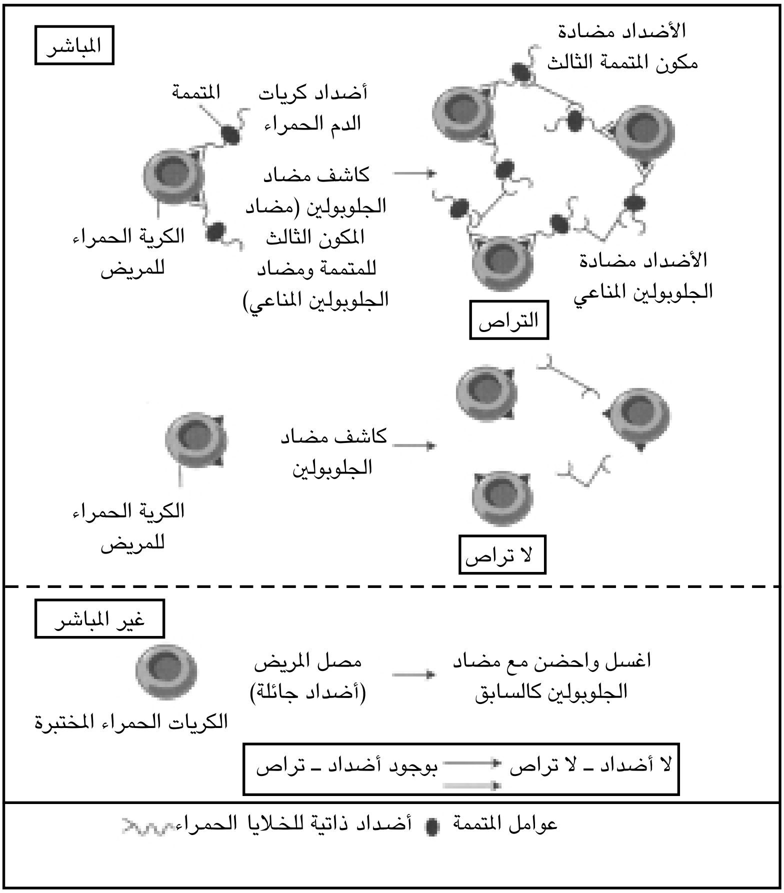
تم وضع تشخيص فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الأولي مخبرياً بسبب وجود الأضداد الدفئية (المؤدية لانحلال الدم واليرقان). فشل المريض في الاستجابة لجرعات مرتفعة من الكورتيكوستيرويدات وأجري له استئصال الطحال بعد ثلاثة أسابيع. بالرغم من أنه لم يكن مجسوساً ولكنه كان أكبر من الحجم السوي بمرتين. لم يكشف الفحص الهيستولوجي أي خباثة. كان تعافيه جيداً بعد العمل الجراحي وازداد مستوى الهيموجلوبين لديه بشكل سريع وتناقص تعداد الشبكيات.

16-2-1 فقر الدم الانحلالي بالأضداد الدفئية (Warm antibody HA)

إن النمط ذو الأضداد الدفئية من فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الأولي (الجدول 16-1) يصيب كل الأعمار وكلا الجنسين بالرغم من أن معظم المرضى فوق عمر الثلاثين. هذا الداء مختلف الوخامة وقد يكون عابراً أو يستديم لعدة سنوات. يكون المرض مجهول السبب في حوالي نصف المرضى (الجدول 16-1)، لكن في الباقين يكون فقر الدم ثانوياً للمفومة أو المرض المناعي الذاتي خاصة الذئبة الحمامية المجموعية (انظر الشكل 16-5). إن سببيات فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الأولي مجهول السبب غير معروفة وهناك تقارير متفرقة حول الحدوث العائلي لفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الأولي.

تكون الكريات الحمراء في مثل هؤلاء المرضى إيجابية لاختبار كومبس المباشر. ونمط التفاعل الأكثر شيوعاً 50٪ أن تجد الكريات الحمراء تملك كلا الجلوبولين المناعي G ومكون المتممة الثالث مثبتين على سطوحها، في 40٪ من الحالات يوجد الجلوبولين المناعي G فقط. وفي الـ 10٪ الباقية لا يكشف إلا مكون المتممة الثالث منفرداً على سطوح الكريات الحمراء، بشكل C3d دائماً تقريباً (انظر الفصل الأول). تكون الجلوبولينات المناعية دائماً تقريباً عديدة النسائل (Polyclonal)، أي من أنماط السلاسل الخفيفة كابا ولامبدا المختلطة.

يمكن إيضاح الأضداد الذاتية الحرة أيضاً في مصل حوالي ثلث هؤلاء المرضى بواسطة اختبار مضاد الجلوبولين غير المباشر (انظر الشكل 16-3) في أغلب الحالات تكون الأضداد الذاتية من صف الجلوبولين المناعي G غير راصة ولذلك تدعى غير تامة من قبل أخصائيي الدمويات. يترافق الاختبار الإيجابي للأضداد الذاتية الحرة بانحلال أشد وخامة (كما في الحالة 16-1). إذا استُخدمت خلايا مُعالجَة بالإنزيم، تزداد حساسية الاختبار بسبب نقص الشحنة السطحية مما يجعل الخلايا أكثر قابلية للتراص، وعندها يمكن إظهار الأضداد الذاتية الحرة في حوالي ثلثي المرضى.



(الشكل 16-3): مبادئ اختبارات كومبس المباشر وغير المباشر

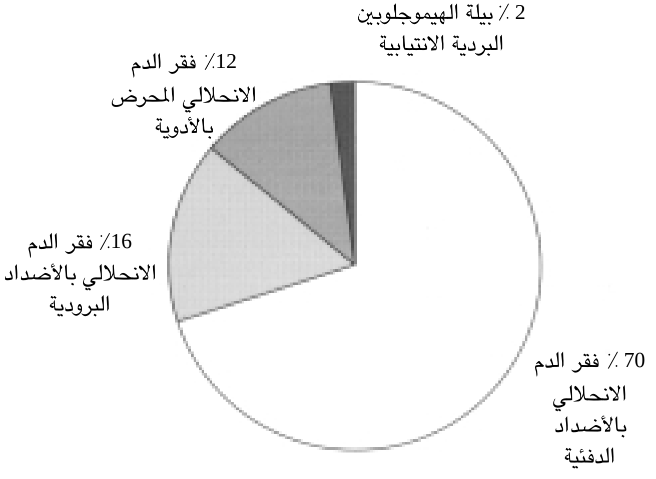
يمكن للعديد من الأضداد أن تُشطَف (Eluted) من سطوح الكريات الحمراء حتى مع غياب أية أضداد حرة في المصل. هذه الأضداد الذاتية متعددة النسائل قد تملك نوعية ضد مستضد خاص للكريات الحمراء، وقد يحتوي مصل مريض معين مزيجاً من الأضداد ضد مستضدات سطح الكرية الحمراء الشائعة.

إن إمراض فقر الدم الانحلالي بالأضداد الدفئية معروض في (الشكل 16-2)، تتم إزالة الكريات الحمراء المغطاة إما بالضد الطاهي (Opsonizing) لوحده أو بالضد مع مكونات المتممة (بما في ذلك C3b) من الدوران بواسطة بلاعم الطحال.

يشمل التدبير العلاجي محاولات إنقاص إنتاج الأضداد والتخريب المفرط للخلايا الحمراء، الركن الأساسي في العلاج هو الكورتيكوستيرويدات وقد أنقصت الوفيات بشكل معتبر. استعملت أدوية أخرى كابتة للمناعة مثل السيكلوفوسفاميد والأزاثيوبرين كعوامل مستبقية للستيرويدات. استئصال الطحال مفيد دائماً تقريباً إذا فشلت الستيرويدات، فإضافة إلى إزالة مقر البلعمة يتم التخلص من مصدر لإنتاج الأضداد الذاتية، ويجب موازنة ذلك مع ازدياد اختطار التعرض للعداوى (انظر القسم 3-5-1) نقل الدم مضاد استطباب ما لم يكن فقر الدم مهدداً للحياة. ولسوء الحظ تميل الحالة للنكس عند إيقاف الأزاثيوبرين.

(الجدول 1-16): المظاهر المقارنة بين فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الدفئي والبرودي

	الدفئي	البرودي
ـ العمر (بالسنوات)	30+	60+
ـ سبب الأعراض	الانحلال المزمن	انسداد الأوعية الدقيقة المحيطية مثل: ظاهرة رينو
ـ آلية فقر الدم	الطهاية والبلعمة	الانحلال داخل الأوعية بسبب البرد
ـ اليرقان	شائع	غير شائع
ـ ضخامة الطحال	شائعة	غير شائعة
ـ المرض المستبطن	موجود في حوالي 50٪	أحياناً
ـ الاستجابة للستيرويدات	جيدة	ضعيفة
ـ الاستجابة لاستئصال الطحال	تحسن 50٪ من الحالات	ضعيفة
ـ الصنف المعتاد من الأضداد + نمط الاستجابة النوعية الشائعة للأضداد	الجلوبولين المناعي G- متعددة النسائل غير نوعية عادة	الجلوبولين المناعي M- أحادية/ متعددة النسائل المستضد المضاد لـ I



(الشكل 16-4): تواتر الأنماط المختلفة لفقر الدم الانحلالي

(الحالة 16-2) داء الراصات الدموية البرودية(Cold hemagglutinin disease)

تظاهرت الحالة في رجل يبلغ من العمر 77 عاماً أثناء الشتاء بالدعث والبرودة الشديدة في اليدين والقدمين. أقر المريض بوجود ميل لديه للتكدم بسهولة، بالإضافة لإطراح بول داكن في الجو البارد. لم يكن المريض يتناول أية أدوية ولم يكن مدخناً. عند الفحص كان هناك بعض التكدم على حرفي الظنبوب لديه و كان مصاباً باليرقان البسيط. كانت أصابع كفيه وقدميه باردة لكن غير مصابة بالإقفار. كان لديه عقد لمفية صغيرة ولكن مجسوسة في كلا الإبطين والأربين بدون ضخامة كبدية أو طحالية.

كان الهيموجلوبين منخفضاً لديه (100جرام/لتر) وأظهر فحص الفلم الدموي تشكل النضائد (Rouleaux) (التراص الذاتي) وتعدد التلون (Polychromasia)، أما تعداد الكريات البيضاء والتعداد التفريقي فكانا سويين. كان مستوى البيليروبين وكذلك نازعة هيدروجين اللاكتات مرتفعين وكان قياس فولات المصل وڤيتامين B12 سوية. كان مستويات الجلوبولين المناعي G (8.3 جرام/لتر) و A (4.2 جرام/لتر) سوية مع ازدياد بسيط للجلوبولين المناعي M(4.2جرام/لتر). لم يظهر الرحلان الكهربائي للمصل والبول شرائط بارابروتينية. كان مستوى الجلوبولين المكروي بيتا 2 سوياً لديه، وعلى كل حال كان هناك أضداد بردية في المصل والتي سببت تراص الكريات الحمراء ذات النوعية I. تم وضع تشخيص داء الراصات الدموية البرودية المؤدي للانحلال الدموي واليرقان البسيط على أساس مخبري. نُصح المريض بملازمة الدفء قدر المستطاع في كل الأوقات وتمت متابعته بشكل منتظم خلال السنوات الثمانية التالية بدون الحاجة لعلاج فعال أو تطور أي خباثة لمفانية صريحة.

2-2-16 فقر الدم الانحلالي بالأضداد البردية:

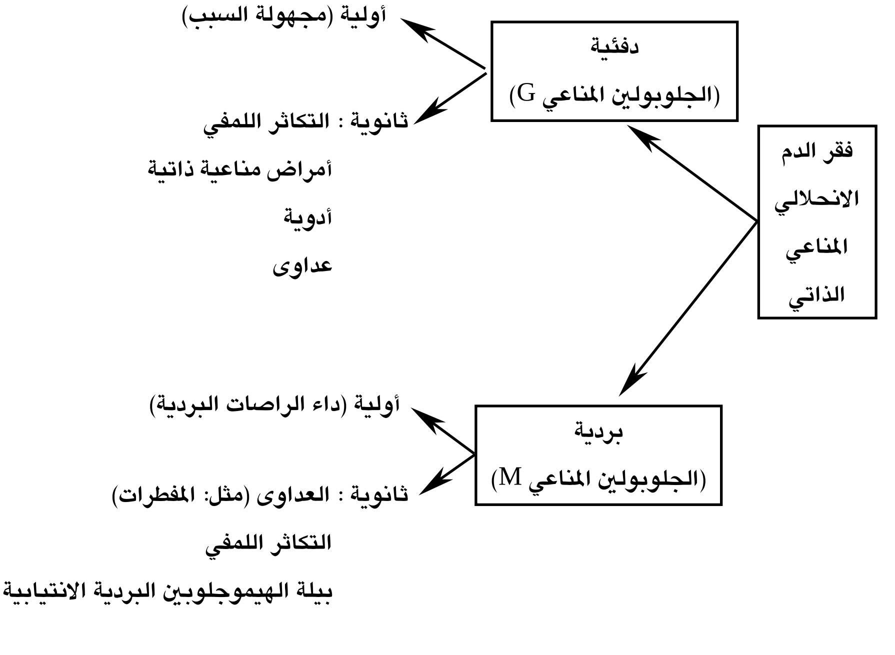
قد يكون فقر الدم الانحلالي بالأضداد البردية أولياً أو ثانوياً (الشكل 16-5)، يتظاهر المرضى المصابون بداء الراصات البردية (CHAD) بفقر دم انحلالي مزمن (فقر دم، بيلة هيموجلوبينية ويرقان)، وظاهرة رينو وخيمة لدى التعرض للبرد (انظر الجدول 16-1) إن داء الراصات الدموية البردية مجهول السبب هو الشكل الأكثر شيوعاً و هو مرض الكهول، تحدث الحالات الثانوية أحياناً مرتبطة مع لمفومة لاهودجيكنية، عدوى التهاب الرئة بالمفطورات (Mycoplasma) أو فرط الوحيدات العدوائي (Infectious mononucleosis). قد تتطور اللمفومة بشكل نادر فيمن أصيب بداء الراصات الدموية البردية مجهول السبب لسنوات عديدة.

تُغطى الكريات الحمراء بأضداد الجلوبولين المناعي M في أطراف المريض الباردة. وعندما يدفئ الدم ثانية تُفعّل المتممة و يحدث الانحلال ضمن الأوعية. هذه واحدة من أمثلة قليلة معلومة على الدور الانحلالي المباشر للمتممة في الأحياء. تملك الكريات الحمراء في كل المصابين بفقر الدم الانحلالي بالأضداد البردية جلوبولينات مناعية من نوع M قابلة للكشف على سطوحها في درجة حرارة 4°م ولدى تدفئة المريض تنفصل الأضداد عن سطوح الكريات الحمراء لكن يبقى C3d المثبت قابلاً للكشف. تدعى الحرارة التي يتفاعل فيها الضد مع مستضد الكرية الحمراء بالمجال الحراري (Thermal range).

توجد أيضاً الأضداد الذاتية البردية الحرة الجائلة (الراصات البردية) في مصل المريض. و 90٪ من الأضداد البردية المرضية نوعية للمستضد I. يحدث هذا المستضد على الكريات الحمراء للبالغ ولكنه متطور بشكل ضعيف عند الولادة. لذلك فإن الخلايا الدموية للحبل السري تُمثّل بـ "i ولا يتم تراصها بالأضداد المضادة لـ I الأكثر شيوعاً. إن 8٪ من الأضداد البردية مضادة لـ "i وهذه الحالات غالباً ما تترافق مع فرط الوحيدات العدوائي. بعكس الراصات الدفئية (انظر الجدول 16-1) فإن الأضداد البردية الموجودة في فقر الدم الانحلالي بالأضداد البردية المجهول السبب أو مترافقة مع اللمفومة هي أحادية النسيلة، أما التي تتطور بعد العدوى فهي عديدة النسائل. و على كل حال، فإن كمية الأضداد أحادية النسيلة هي في العادة أشد ضآلة من أن يتم كشفها كبارابروتينات في الرحلان الكهربائي للمصل.

المعالجة غير ضرورية عادة، ينصح المريض بإبقاء الأطراف دافئة. العلاج بالستيرويد واستئصال الطحال (Splenectomy) غير فعالة نسبياً لأن تخريب الكريات الحمراء يكون ضمن الأوعية بشكل مسيطر ولكن استعمل الكلورامبوسيل مع بعض النجاح، يزيل تبادل البلازما (Plasma exchange) الجلوبولين المناعي M الجائل بسرعة في الحالات الوخيمة.

إن بيلة الهيموجلوبين البردية الانتيابية (Paroxysmal cold hemoglobinuria) مرض نادر. يحدث الانحلال ضمن الأوعية و بيلة الهيموجلوبين بعد التعرض للبرد. وبشكل مخالف لمتلازمة فقر الدم الانحلالي بالأضداد البردية، تكون الأضداد من نوع الجلوبولين المناعي G والتي تتفاعل أفضل ما يكون في درجة حرارة 37°م. و هي تُغفَل غالباً ما لم يُجرى الاختبار في درجة حرارة 4°م. يتلو التفاعل مع المستضد في البرد حدوث تفعيل المتممة، الانحلال ضمن الأوعية وإفراغ الهيموجلوبين.

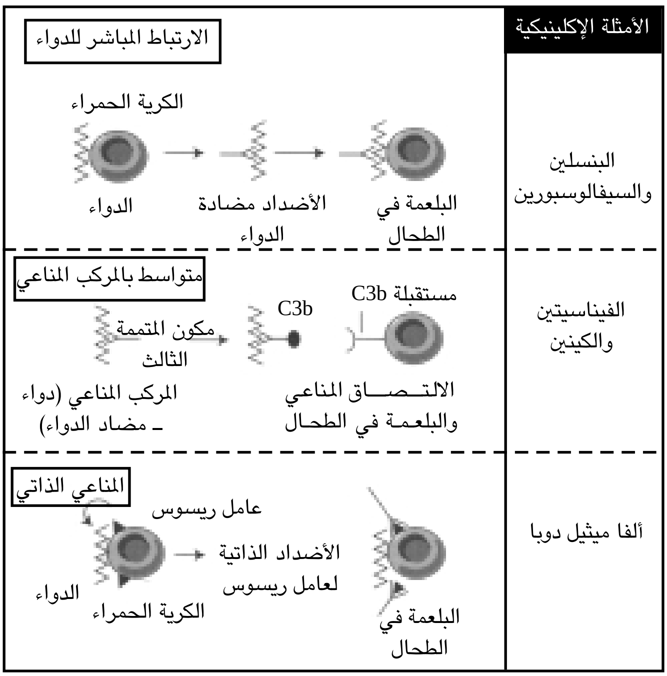


(الشكل 16-5): أسباب الأنماط المختلفة من فقر الدم الانحلالي

الحالة 16-3 فقر الدم الانحلالي المحرض بالسيفالوسبورينات

عانت امرأة تبلغ من العمر 72عاماً مصابة بالفصال العظمي من انحلال دموي حاد بعد استبدال الورك الأيمن لديها. لم يكن لديها بينات على ضخامة الطحال ولا ضخامة العقد اللمفية لكي يُشَك بالخباثة المستبطنة. لم يتم التوصل لتفسير هذه النوبة كما كانت اختبارات الأضداد الدفئية والبردية لديها سلبية.

بقيت المريضة بحالة جيدة لغاية استبدال الورك الآخر لديها بعد سنتين عندما تطور لديها الانحلال الدموي بشكل سريع بعد التخدير. في هذه المرة تم الشك بعوامل التخدير واختُبِرت لديها أضداد الجلوبولين المناعي G والجلوبولين المناعي E لعوامل بدء التخدير، بالرغم من أن آلية اكتناف الانحلال الدموي كانت تخمينية. لسوء الحظ كانت هذه العملية غير ناجحة تماماً واحتاجت للتصليح بعد سبعة أشهر لاحقة، وقد تعرضت للانحلال الدموي ثانيةً ولكن في هذه المرحلة كان الشك موجهاً نحو المضاد الحيوي الوقائي ووجد أن المصل لديها يتفاعل مع الكريات الحمراء المغطاة بالسيفالوسبورينات المستعمل وقت بدء التخدير. نصحت المريضة بأن لديها فقر دم انحلالي محرض بالسيفالوسبورينات ويجب تجنب هذا المضاد الحيوي في المستقبل، تم إلباس المريضة سواراً منبهاً للتأكد من أنها لن تُعطى السيفالوسبورينات حتى وإن كانت فاقدة الوعي.



(الشكل 16-6): الآليات التي يمكن للأدوية أن تحرض بواسطتها فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

3-2-16 فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي المحرض بالأدوية:

يمكن للأدوية أن تحرض فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي بثلاث آليات (الشكل 16-6). الأولى: قد يعمل الدواء كناشبة (Hapten) بعد الارتباط الفاعل أو السلبي مع الكريات الحمراء. وتتسبب الأضداد المتشكلة ضد الدواء في تخريب الكريات الحمراء. الثانية: قد يمتز (Adsorb) المركب المناعي الناشئ من ارتباط الدواء والأضداد إلى سطح الكريات الحمراء بالالتصاق المناعي (انظر الشكل 16-6). الثالثة: تحرض بعض الأدوية فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي بشكل غير قابل للتفريق عن فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الدفئي. لا يبدو أن الدواء يأخذ دوراً في تفاعل المستضد ـ الضد. والآلية الأخيرة هي الأكثر شيوعاً وتملك الأضداد نوعية لمستضدات ريسوس. وكان الميثيل دوبا الدواء الأول الذي أوضحت فيه هذه الآلية لكن اتهم مجال واسع من الأدوية بعد ذلك.

لا يتطور الانحلال الدموي الصريح في كل المرضى المصابين بإيجابية اختبار كومبس. وفقط الذين يتأثرون إكلينيكياً يجب سحب الدواء لديهم.

4-2-16 بيلة الهيموجلوبين الليلية الانتيابية (PNH):

بيلة الهيموجلوبين الليلية الانتيابية اضطراب نادر للخلايا الجذعية يتسبب في إنتاج مكونات دموية شاذة بما في ذلك الكريات الحمراء، المحببات والصفيحات. تنجم المظاهر الانحلالية الدموية عن تفعيل المتممة المباشر من قبل الكريات الحمراء الشاذة. بالرغم من أن الاسم يوحي بحدوث الانحلال الدموي مساء، إلا أنه قد يحدث في أي وقت، بشكل متقطع ويترافق بشكل خاص مع العداوى الداغلة (Intercurrent)، الجراحة أو التمنيع.

إن نسبة الخلايا الشاذة في مريض ما مختلفة جداً. فبعض المرضى لديهم أقل من 2٪ من نسائل بيلة الهيموجلوبين الليلية الانتيابية بينما لدى آخرون أكثر من 90٪ قد لا يبدي المرضى المصابون بنسبة ضئيلة من الخلايا الشاذة أية بيلة هيموجلوبينية صريحة ويتطور لديهم فقر دم انحلالي مزمن. يبدي بعض المرضى ميلاً خثارياً بسبب الصفائح الشاذة بينما يبدو آخرون معرضون للعداوى وربما بسبب خلل وظيفة العدلات.

يتوضع الشذوذ الأساسي في الغشاء الخلوي، يُمكِّن عوز بروتينات السطح استمرار السبيل البديل للمتممة حالما يتم تفعيله مسبباً الانحلال. وهذا يشكل أساس اختبار هام (Ham's test) حيث يسبب انحلال كريات المريض الحمراء بواسطة تحميض المصل لكي يُفعِّل السبيل البديل، تتم حماية الكريات الحمراء السوية بوجود بروتينين اثنين مثبطين للمتممة على سطحها و هذا ما يُفقد في بيلة الهيموجلوبين الليلية الانتيابية. إن الآلية الدقيقة لحدوث الانحلال في الأحياء محرض جدل.

علاج بيلة الهيموجلوبين الليلية الانتيابية أعراضي إلى حد كبير. غالباً ما تكون هناك حاجة لنقل الدم أو إعاضة الحديد وقد يفيد البريدنيزولون أو الستيرويدات الأندروجينية أحياناً في الحالات الوخيمة.

5-2-16 الأضداد الخيفية المسببة لفقر الدم:

الأضداد الخيفية (Alloantibodies) بالتعريف تكون موجهة ضد مستضدات غير موجودة في الثوي (انظر الفصل الأول) وهي تستطيع أن تسبب فقر الدم في حالتين فقط:

1- نقل دم خاطئ التوافق (انظر القسم 16-7) أو

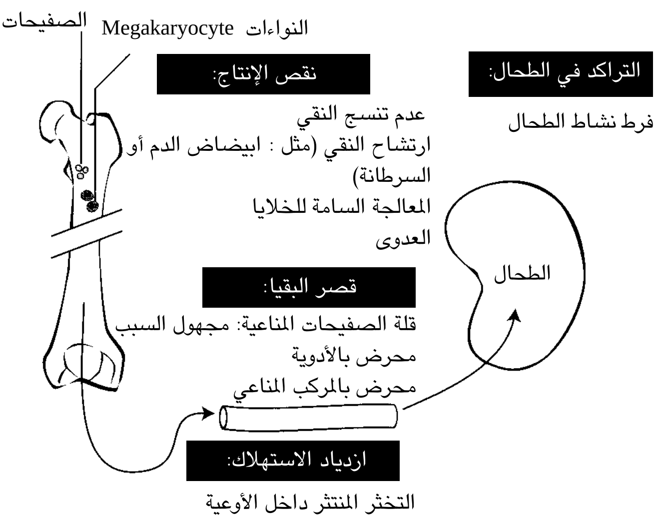
2- في الحمل عندما تعبر الأضداد الأمومية من نوع الجلوبولين المناعي G المشيمة وتتفاعل مع مستضدات الكريات الحمراء الجنينية الغريبة (انظر الفصل الثامن عشر).

3-16 قلة الصفيحات المناعية (Immune thrombocytopenia):

تعرف قلة الصفيحات بوجود تعداد للصفيحات في الدم أقل من $x\ (10)^9$ 150 لتر. وقد ينجم ذلك عن نقص الإنتاج، قصر البقيا، ازدياد الاستهلاك أو التراكد في الطحال (الشكل 16-7) يمكن اعتبار قلة الصفيحات المناعية الذاتية بنفس الطريقة كما في فقر الدم الانحلالي الذاتي المناعي...أي مجهولة السبب أو ثانوية لأمراض مناعية ذاتية (مثل: الذئبة الحمامية المجموعية)، العداوى (مثل

ڤيروس العوز المناعي البشري HIV) أو الأدوية (مثل الكينين). وبعكس فقر الدم الانحلالي، فإن الأضداد لا تعتمد على درجة الحرارة. توجه الأضداد الذاتية نحو المستضدات النوعية للصفيحات.

يختلف ذلك عن قلة الصفيحات الناشئة عن المركبات المناعية الجائلة مع اكتناف المتفرج (Bystander involvement) (انظر الشكل 16-2). حيث قد يكون المستضد غير متعلق بالصفيحات. يحدث اكتناف المتفرج في قلة الصفيحات المناعية الحادة في الطفولة (التي تتلو العداوى) وفي بعض حالات قلة الصفيحات المحرضة بالأدوية، وتُكتنف مستقبلات الشدفة المتبلورة Fc (الجلوبولين المناعي G) على الصفيحات. وعلى كل حال فإن أمراض المركب المناعي التقليدية ماعدا الذئبة الحمامية المجموعية نادراً ما تترافق بقلة الصفيحات مما يوحي بأن أضداداً نوعية للصفائح الجائلة قد تكون مسؤولة عن تعداد الصفيحات المنخفض في الذئبة الحمامية المجموعية.



(الشكل 16-7): الأسباب المعروفة لقلة الصفيحات

يمكن للأضداد الخيفية أن تسبب قلة الصفيحات أيضاً، فتلك المحرضة بالحمل قد تسبب قلة الصفيحات في الوليد (انظر الحالة 16-5) بينما المحرضة بنقل الدم تسبب الفرفرية التالية لنقل الدم.

(الحالة 16-4) قلة الصفيحات المناعية:

تجلّت الحالة في رجل يبلغ من العمر 29 عاماً بشكل تكدم عفوي في الساقين والذراعين. كما أصيب بالرعاف ثلاث مرات مؤخراً بدون مظاهر نزفية أخرى. لم يكن المريض يتناول أي أدوية وليس لديه عوامل اختطار لڤيروس العوز المناعي البشري. لم تكن هناك علامات فيزيائية عدا الكدمات والنمشات المتفرقة على الساقين، لم يكن الطحال مجسوساً. بإجراء الاستقصاءات كان الهيموجلوبين لديه سوياً (138جرام/لتر) وكذلك تعداد الكريات البيضاء، لكن الصفيحات كانت منخفضة $10 \times (10)^9$ لتر (السوي > $150 \times (10)^9$ لتر). كانت سرعة التثفل لديه 6 ملمتر/ساعة، وكان اختبار كومبس المباشر سلبياً مع غياب الأضداد مضادة النوى ورابطة الدنا وكذلك العامل الروماتويدي. حوى نقي العظم لديه عدداً مزداداً من النواءات السوية لكنه كان سوياً فيما عدا ذلك. تم وضع تشخيص قلة الصفيحات المناعية وبُدِء بالعلاج بالبريدنيزولون. ارتفع تعداد الصفيحات بسرعة خلال الأيام القليلة التالية و من ثم خفضت الستيرويدات تدريجياً على مدى أربعة أسابيع. بعد عشرة أشهر تعرض المريض للنكس بحدوث كدمات أخرى ولكنه استجاب ثانيةً للستيرويدات.

16-3-1 قلة الصفيحات المناعية:

يعتمد تشخيص الحالة على نفي كل الأسباب المعروفة لقلة الصفيحات كما في الأمراض الذاتية الأخرى (الشكل 16-7)، وإذا لم يكتشف السبب فيفترض أن قلة الصفيحات ناجمة عن أضداد ذاتية صعبة الكشف جداً بالمقايسات الروتينية المتوفرة. إن تعبير قلة الصفيحات المناعية أكثر تطبيقاً في البالغين وفي الأمراض المزمنة حيث تشاهد الأضداد الجائلة للصفيحات.

تتميز قلة الصفيحات المناعية الحادة بالظهور السريع للفرفرية المتعممة في طفل صحيح سابقاً أو بشكل أقل في البالغين. تظهر الكدمات الكبيرة تالية

للرضـوض البسـيطة. قـد تحـدث الفـقـاعـات الـنـزفـيـة فـي الفم، الرعـاف والـنـزوف الملتحـميـة شـائعة أمـا الـنزف المعدي المعوي والبـيلة الدموية فـهي أقل تواتراً، قـد لا توجد علامات فيزيائية أخرى.

إن قلة الصفيحات المناعية الحادة هي الشكل الأكثر شيوعاً لقلة الصفيحات المناعية في الأطفال، تكون ذروة الحدوث فـي سن السابعة. وفي أكثر من 50٪ من الأطفال، يحدث تالياً للتمنيع أو لعدوى ڤيروسـية شائعة حدثت قبل 1-3 أسابيع. السير حميد في أغلب الأطفال (85٪) ولا يحتاجون للعلاج ويتعافون بشكل عفوي خلال ثلاثة أشهر. تقتصر المعالجة على النزوف المهددة للحياة النادرة (2٪) مثل النزوف الدماغية. تتطور الحالة إلى الإزمان في أقل من 10٪ من الأطفال.

الحدوث مخاتل في قلة الصفيحات المناعية المزمنة بحدوث كدمات صغيرة ونمشات مبعثرة (الجدول 16-2) قد تفصل نوبات النزف بفواصل أشهر أو سنوات يكون تعداد الصفيحات خلالها سوياً. هذا المرض يصيب البالغين بشكل رئيسي ويصيب النساء أكثر من الرجال. بما أن قلة الصفيحات المناعية قد تكون مظهراً للمرض المتعلق بڤيروس العوز المناعي البشري فيجب أخذ ذلك بعين الاعتبار في التشخيص التفريقي وخاصة إذا كانت هناك مظاهر إكلينيكية أخرى (انظر القسم 3-5-4) تظهر الاستقصاءات انخفاض تعداد الصفيحات وعادة أقل من 40 x $(10)^9$/لتر لأكثر من ثلاثة أشهر. قد يظهر الفلم الدموي صفيحات كبيرة وشدف (Fragments) صفيحية دقيقة. يظهر فحص نقي العظم ازدياد عدد النواءات مما يوحي بأن قلة الصفيحات ناجمة عن ازدياد تخريب الصفيحات أكثر من انخفاض التشكيل (الشكل 16-7) لا يتضخم الطحال.

اختبارات أضداد الصفيحات ذات نمطين: الاختبار المباشر الذي يكشف الجلوبولينات المناعية G المثبتة على صفيحات المريض (اختبار كومبس للصفيحات) وهو إيجابي في 90٪ من المرضى البالغين المصابين بقلة الصفيحات المناعية المزمنة. قد يشكل الـ 10٪ الباقين مرضاً منفصلاً حيث لا يبدي نقي العظم ازدياد تشكيل النواءات، و يكون المريض حروناً على المعالجة. يمكن مقايسة الأضداد المضادة للصفيحات الحرة في المصل النوعية لمستضدات الصفيحات جليكوبروتين Iib/IIIa باختبار غير مباشر باستعمال تجميعة (Pool) لصفيحات معطي سوية ولكنه إيجابي في 30٪ من حالات قلة الصفيحات المناعية المزمنة. كلا الاختبارين لا يعول

عليه بما يكفي للاستعمال الروتيني، ولذلك فإن التشخيص يكون استثنائياً وبوجود ازدياد النواءات في نقي العظم.

(الجدول 16-2): مقارنة بين قلة الصفيحات المناعية الحادة والمزمنة

	الحاد	المزمن
ـ العمر عند الحدوث	الطفولة	20-50 سنة
ـ الجنس	كلا الجنسين	النساء: الرجال = 1:3
ـ العدوى السابقة	معتادة	غير مرتبطة
ـ النزف	فجائي	مخاتل
ـ تعداد الصفيحات	منخفض (أقل أو يساوي (?10- 40 x (10)[9] لتر)	مختلف (20 x (10)[9]/لتر)
ـ البرء العفوي	أغلب المرضى	نادر
ـ المدة	عدة أسابيع	أشهر إلى سنوات
ـ العلاج	لا علاج عادة	الكورتيكوستيرويدات ± استئصال الطحال
ـ الإمراض	المركبات المناعية محتملة	أضداد نوعية ضد الصفيحات

درس إمراض قلة الصفيحات المناعية بشكل جيد. يكون الطحال مقراً رئيسياً لتخليق الأضداد الذاتية. يتم تركيد الصفيحات ذات الجلوبولين المناعي G المثبت على سطحها من قبل اللب الأحمر للطحال (الشكل 16-7) حيث يتم إزالة الصفيحات الجائلة ذات الجلوبولين المناعي G السطحي بسرعة وتتم بلعمتها. وقد تم إظهار ذلك باستعمال الصفيحات الموسومة إشعاعياً والمحسسة بالجلوبولين المناعي G والتي تزال من الدوران في ساعات قليلة مقارنة مع نصف العمر السوي وهو أيام قليلة.

إن هدف التدبير العلاجي هو إعادة تعداد الصفيحات إلى السوي. لا تستطب المعالجة الفعالة ما لم يكن هناك نزف حاد. تتعافى الأغلبية العظمى من الأطفال تلقائياً. نادراً ما يحتاج البالغين الذين لديهم تعداد الصفيحات [9]

40-100 x $(10)^9$/لتر والذين يصابون بالتكدم فقط أحياناً للمعالجة النشطة.

يحـتـاج الأطفـال أو البـالغـون المصـابون بالنزف الفـعـال إلى الكورتيكوستيرويدات عادة. ويستجيب 60٪ من المرضى خلال أسبوعين. قد تؤدي الكورتيكوستيرويدات عملها عن طريق كبت بلعمة الصفيحات المغطاة بالأضداد من قبل البلاعم في الطحال والكبد. أما المرضى الذين لا يستجيبون أو تكون الاستجابة لديهم عابرة وينكسون بحدوث نزف طازج بعد شهر من العلاج بالستيرويد، فقد يحتاجون إلى استئصال الطحال بعد رفع تعداد الصفيحات بإعطاء الجلوبولينات المناعية وريدياً. لدى إجراء استئصال الطحال يتم التخلص من كلا المقر الرئيسي للبلعمة و كذلك لإنتاج الأضداد الذاتية ويكون ناجحاً في أغلب المرضى. يفيد الجلوبولين المناعي وريدياً في المرضى المعندين. الآلية مجهولة لكن الجلوبولين المناعي G المسرّب قد يحصر بشكل عابر مستقبلات Fc (الجلوبولين المناعي G) على الخلايا المبلعمة أو ينقص ارتباط الصفيحات من قبل الأضداد الذاتية بواسطة الاستعدال النمطي الذاتي (Idiotypic neutralization) يمكن استعمال الأدوية السامة للخلايا في البالغين إذا فشلت هذه الإجراءات أو كخط علاجي ثاني في أولئك الذين لا يمكن إجراء استئصال الطحال لديهم. عولجت الحالات الخاطفة (Fulminant) من قلة الصفيحات المناعية بشكل ناجح بفصادة البلازما (Plasmapheresis).

عادة ما يكون الحمل في المصابات بقلة الصفيحات المناعية خالياً من المشاكل، لكن الوليد قد يصاب بحالة قلة الصفيحات عند الوليد. وهذا تالٍ لمرور الأضداد الذاتية من الجلوبولين المناعي G عبر المشيمة والتي تتثبت بعد ذلك إلى صفيحات الجنين. إذا تطور النزف أو الفرفرية أو كان تعداد الصفيحات منخفضاً جداً يمكن إعطاء الجلوبولين المناعي وريدياً لزيادة عدد الصفيحات الجائلة أو بدلاً من ذلك يمكن إعطاء الأم الجلوبولين المناعي وريدياً قبل الولادة. في الرضع غير المعالجين يزداد تعداد الصفيحات بالتدريج خلال الشهور الثلاثة التالية مع تقويض (Catabolism) الأضداد الذاتية الأمومية.

16-3-2 قلة الصفيحات المحرضة بالأدوية:

إن إمـراض قلـة الصـفـيـحـات المحـرضــة بالأدوية مماثل لإمـراض فـقـر الدم الانحـلالي المناعي الذاتي المحرض بالأدوية (الشكل 16-6) ولقد اتهمت العديد من الأدوية بما في ذلك الكينيدين وحمض ب ـ أمينوساليسيلك. يحدث التحسن الإكلينيكي وازدياد تعداد الصفيحات لدى إيقاف الدواء.

الحالة 16-5 المرض المناعي الخيفي الوليدي:

تم نقل الدم في السابق لامرأة تبلغ من العمر 32 عاماً وحامل بتوأمين حالياً، بسبب حدوث نزف بعد الولادة في حملها الأول قبل ثلاثة سنوات. كان الحمل والولادة الحاليين سويين وتمت ولادة توأمين ذكرين غير متماثلين وكلاهما ذو حرز أبجار (Apgar score) يعادل 10. بعد أربع ساعات أصيب كلا الوليدين بفرفرية (Purpura) منتشرة على البطن، الذراعين والساقين بدون حدوث اليرقان في أي منهما. كان تعداد الصفيحات في التوأم الأول 30 x $(10)^9$/لتر وكان الهيموجلوبين لديه (176جرام/لتر). لم يصب باليرقان وارتفع تعداد الصفيحات لديه تدريجياً بدون علاج على مدى عدة أسابيع حيث أصبح تعداد الصفيحات سوياً 400 x $(10)^9$ لتر في عمر الشهرين.

أما التوأم الثاني فقد كان تعداد الصفيحات لديه 46 x $(10)^9$ لتر و كان الهيموجلوبين سوياً (190جرام/لتر)، وعلى كل حال فقد تطور فقر الدم لديه بشكل سريع (الهيموجلوبين 84 جرام/لتر) وأُصيب باليرقان (البيليروبين 300 ملي مول/لتر) بعد 48 ساعة. كان اختبار كومبس إيجابياً ووجد أن كريات الدم الحمراء لديه زمرة A بينما كانت زمرة خلايا والدته O. وعلى ضوء ارتفاع بيليروبين المصل أجري له تبديل الدم. وبعد ذلك عاد تعداد الصفيحات و الهيموجلوبين إلى السواء وأخرج من المستشفى بعد ستة أيام وكان تعداد الصفيحات لديه (/ 213 x $(10)^9$لتر) والهيموجلوبين (132جرام/لتر).

وجد بأن مصل الوالدة يحتوي أضداد الجلوبولين المناعي G لصفيحات الوالد ولبعض ـ وليس الكل ـ من لوحة (Panel) من الصفيحات المأخوذة من متبرع سوي ليس ذو صلة أو قرابة. تم تنميط هذه الأضداد كأضداد نوعية مضادة لـ HPA-1a و قد تم تحريضها بالحمل السابق ونقل الدم. عبرت هذه الأضداد المشيمة لكي تسبب قلة صفيحات مناعية خيفية في كلا التوأمين. أما في التوأم الثاني فلديه أيضاً عدم توافق للخلايا الحمراء ولذلك احتاج إلى تبديل الدم لمعاوضة الانحلال الدموي، ليس من المعتاد في حالات عدم توافق ABO أن يحتاج المرضى لنقل الدم (انظر القسم 18-5-5) عادت الصفيحات لديه إلى السوي بشكل أسرع من التوأم الأول لأن أضداد الصفيحات المتفاعلة الحرة تمت إزالتها بواسطة تبديل الدم.

16-3-3 قلة الصفيحات عند الوليد:

قد تكون قلة الصفيحات عند الوليد ناجمة عن نمطين من الأضداد التي تعبر المشيمة. أحدهما هو ضد ذاتي في الوالدة المصابة بقلة الصفيحات المناعية المزمن. والآخر هو ضد خيفي تم تشكيله في الوالدة للمستضدات الأبوية الموجودة على صفيحات الجنين والباثولوجيا المناعية مماثلة لتلك في مرض الانحلال الدموي الوليدي (انظر القسم 16-5-5) يمكن تمييز جمل مستضدية إسوية (Isoantigen) متعددة للصفيحات والأكثر أهمية هي جملة HPA-1. يجب فحص مصل النساء اللواتي لديهن تاريخ ولادة لرضيع مصاب بالكدمات أو نقص الصفيحات ضد صفيحات أزواجهن. إن معالجة الرضيع المصاب بقلة الصفيحات المناعية الخيفية مماثلة لأولئك الذين لدى أمهاتهم إصابة بقلة الصفيحات المناعية.

16-4 قلة العدلات (Neutropenia):

قد تنجم قلة العدلات عن فشل الإنتاج أو نادراً الصدور من نقي العظم (الشكل 16-8) وبشكل بديل قد يسبب ازدياد الاستهلاك أو التراكد (عادة في الطحال) قلة العدلات أيضاً. التعريف التقليدي لقلة العدلات هو $1,5 \times (10)^9$/لتر لكن التأثيرات الإكلينيكية غير معتادة ما لم يهبط التعداد تحت $1 \times (10)^9$/لتر.

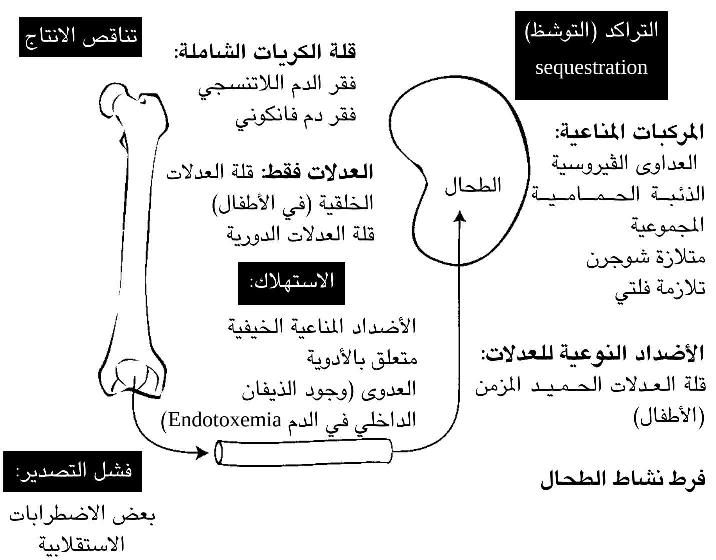
تستطيع أضداد العدلات أن تسبب متلازمات تتوازى مع فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي و قلة الصفيحات المناعية، مثل: قلة العدلات المناعية الذاتية، قلة العدلات الوليدية المناعية الخيفية، وقلة العدلات المناعية المحرضة بالأدوية. وكما في باقي مكونات الدم الأخرى قد تكون قلة العدلات مجهولة السبب أو ثانوية لأمراض مثل الذئبة الحمامية المجموعية وأمراض أخرى للمركب المناعي.

تتفاعل الأضداد المناعية الذاتية للعدلات مع مستضدات العدلات (انظر الشكل 16-2) لكن يصعب كشفها لأن الخلايا نفسها تهضم بسرعة المركب المشكل من قبل مستضد أغشيتها والضد الذاتي. يصعب تفريق الأضداد الذاتية عن المركبات المناعية (بالجلوبولين المناعي G) التي تتفاعل مع مستقبلات Fc للجلوبولين المناعي G (الشكل 16-2).

قد تكون قلة العدلات الثانوية في الذئبة الحمامية المجموعية ناجمة عن المركبات المناعية أو عن الجلوبولين المناعي G المضاد للعدلات. تصف متلازمة فلتي مركباً من قلة العدلات المصحوب بضخامة الطحال، العامل الروماتويدي بعيار مرتفع و التهاب المفصل الروماتويدي (انظر القسم 10-4) هناك ازدياد في إنتاج المحببات من قبل نقي العظم وكذلك ازدياد تقلب المحببات. يظن بأن العدلات المغطاة بالجلوبولين المناعي G يتم تركيدها في الطحال مسببة ضخامة الطحال في النهاية. وعلى كل حال فإن استئصال الطحال لا يحل المشكلة دائماً مما يوحي بأن هذه الآلية تعمل في بعض المرضى فقط.

تم كشف أضداد مضادة للعدلات أيضاً في قلة العدلات المحرضة بالأدوية، ويبدو بأن هذه الأضداد ذاتية تختفي لدى إيقاف الدواء.

إن قلة العدلات الوليدية بسبب الأضداد الخيفية المنشأ شديدة الندرة لكنها تشكل متلازمات مهلكة أحياناً، تنتج الوالدة أضداد الجلوبولين المناعي G لمستضدات نوعية للعدلات موجودة على عدلات الجنين. وبالرغم من أن هذه الأضداد توجد بشكل شائع في النساء متكررة الولادات فإنها نادراً ما تتسبب في مرض الوليد. قد تكون هذه الأضداد مسؤولة أيضاً عن بعض تفاعلات نقل الدم (انظر القسم 16-7).



(الشكل 16-8): أسباب قلة العدلات

5-16 الخلايا سليفة مكونة الدم (Hemopoietic progenitor cells):

يطلق تعبير فقر الدم اللاتنسجي على قلة الخلايا الشاملة بسبب نقص أعداد الخلايا الجذعية متعددة القدرات (Pluripotent). قد يكون خِلقياً (مثل: فقر دم فانكوني)، ثانوياً (للعداوى، الأدوية أو ورم التوتة) أو في 60٪ من الحالات مجهول السبب (مكتسباً أو مجهول السبب).

6-16 اضطرابات التخثر المناعية:

(الحالة 16-6) متلازمة الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري الأولية (Primary antiphospholipid antibody syndrome):

أُدخلت امرأة تبلغ من العمر 28 عاماً المستشفى لإصابتها بسكتة ناجمة عن خثار وعائي دماغي، كانت المريضة قد أصيبت بأربعة إجهاضات عفوية في الماضي كما كانت غير مدخنة. أثبت التصوير الوعائي الدماغي وجود الخثار (Thrombosis) لكنه أظهر سواء الأوعية فيما عدا ذلك. كان الهيموجلوبين، الصفيحات و تعداد الكريات البيض سوية وكذلك الجلوبولين المناعي في المصل ومستويات مكوني المتممة الثالث والرابع. كانت الأضداد مضادة النوى، المستضدات النووية القابلة للاستخلاص والدنا مزدوج الطاق سلبية لكن كان لديها عيار مرتفع من الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري. أظهرت اختبارات التخثر تطاول زمن تخثر الكاولين يفالين الذي لم يتصحح بالبلازما السوية (أي: مضادات التخثر الذئبية). عولجت بدئياً بجرعات منخفضة من الأسبيرين وحالما تم وضع تشخيص متلازمة الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري الأولية فقد تلقت المريضة علاجاً مضاداً للتخثر على المدى الطويل.

إن كبت تكون الكريات الحمر في نقي العظم يكتنف أضداداً ذاتية (الجلوبولين المناعي G) لسليفة الأرومات الحمر أو الإريثروبويتين، الكبت المفرط بالخلايا التائية الذاتية المنشأ +CD8 أو كلاهما. توحي الاستجابة للجلوبولين المضاد للمفاويات في 50٪ من المرضى بسببيات مختلفة. أدت إضافة السيكلوسبورين إلى تحسن البقيا قصيرة الأمد في هؤلاء المرضى غير المناسبين

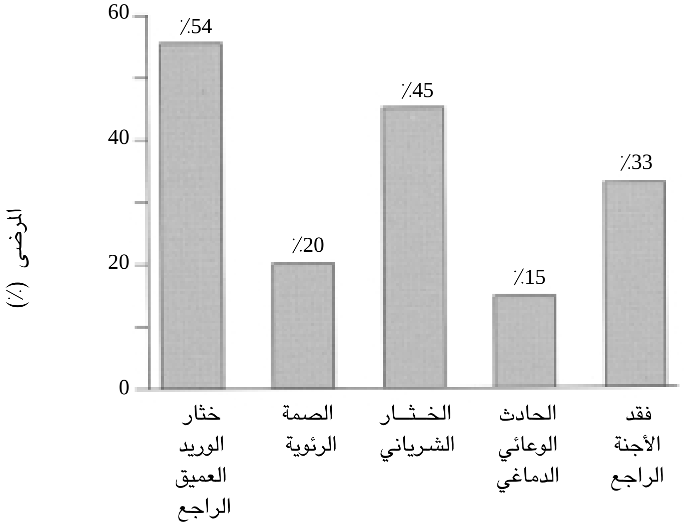
لزرع نقي العظم (عادة أكبر من 45 سنة). وعلى كل، فإن المرضى الذين لا يتم الزرع لديهم يبقون في اختطار جدير بالاعتبار لتطور الخباثات النقوية على المدى الطويل (60٪ من المرضى الباقين بعد 8 سنوات) وقد يصبح زرع النقي أوسع استعمالاً.

16-6-1 متلازمة الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري الأولية:

قد يشير حدوث السكتة في شخص شاب (دون سن الخمسين)، فقد الأجنة الراجع، أو الخثار الراجع (الشرياني/ الوريدي) إلى متلازمة الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري الأولية المستبطنة (انظر الجدول 16-3). إن اختطار الخثار أو الصَمَّة (Embolus) الدماغية المزداد بشدة في هؤلاء المرضى يجعل من الأهمية بمكان قياس هذه الأضداد في كل المرضى الشبان المصابين بالسكتة وكذلك أولئك المصابين بخثار شرياني أو وريدي وخيم (الشكل 16-9). يجب إعطاء المرضى الذين لديهم ازدياد منفرد مرتفع العيار لأضداد الشحمي الفوسفوري (تدعى بشكل شائع أضداد الكارديوليبين لأنه الشحمي الفوسفوري الرئيسي المكتنف) مضادات التخثر مدى الحياة لأنه قد يحدث اعتلال تخثري حاد مهلك مكتنفاً الأوعية الرئيسية للأعضاء الحيوية.

16-6-2 الأضداد الأخرى لعوامل التخثر:

تحدث الأَضداد لعوامل التخثر الجائلة في المصابين بالناعور (Hemophilia) قيد العلاج ومترافقة مع الذئبة الحمامية المجموعية وحالات مناعية ذاتية أخرى. والأكثر شيوعاً هي أضداد العامل الثامن وتتطور في 15٪ من المرضى المصابين بالناعور الوخيم والمعالجين بنقل مركزات العامل الثامن التي تميز بأنها غريبة وما يتلو ذلك من إنتاج الأضداد. استعملت جرعات مرتفعة جداً من الجلوبولينات المناعية الوريدية بنجاح في بعض المرضى المصابين بنزوف مهلكة. تشاهد الأضداد الذاتية للعامل الثامن في عدد نادر من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية، أو في المرضى الكهول بدون وجود مرض مستبطن صريح والذين يصعب إيقاف النزف لديهم.



(الشكل 16-9): التظاهرات الإكلينيكية في متلازمة الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري الأولية

تشاهد أضداد مركب محول البروثرومبين (Prothrombin converter complex) (العوامل العاشر «أ»، الخامس، الشحمي الفوسفوري والكالسيوم) في المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية بنسبة تصل إلى 40٪ في حال استعمال مقايسة حساسة. وهؤلاء عادة هم مرضى أصيبوا بنوبة خثارية أو اكتناف كلوي. لدى هؤلاء تطاول في زمن تخثر الكاولين سيفالين وفشلاً في تصحيح الخلل التخثري باستعمال البلازما السوية، مما يوحي بوجود الأضداد. يعرف مثل هذا الضد باسم مضاد التخثر الذئبي، ويبدو الأمر متناقضاً أن مضاد التخثر هذا يتسبب عادة في حدوث التخثر في الأحياء. هذه الأضداد مختلفة عن أضداد الكارديوليبين. وبالرغم من أنها تحدث مجتمعة عادة ولكنها أضداد منفصلة ذات نوعية مختلفة لكن الباثولوجيات المناعية متعلقة ببعضها (انظر الجدول 16-3).

هناك تراكب جدير بالاعتبار بين المظاهر الإكلينيكية المترافقة مع كلا مضادات التخثر الذئبية وأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري.

(الجدول 16-3): مقارنة بين متلازمة الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري الأولية والذئبة الحمامية المجموعية

	متلازمة الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري البدئية	الذئبة الحمامية المجموعية
ـ أنثى/ذكر	1:2	1:9
ـ العمر (سنوات)		
المجال	20-60	60-15
الوسطي	38	24
ـ الأضداد مضادة النوى	45٪	> 90٪
ـ الأضداد مضادة الدنا مزدوج الطاق	لا	80٪
ـ الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري	100٪	40٪
ـ مضادات التخثر الذئبية	60٪	10٪

7-16 نقل الدم:

يجب أن يكون نقل الدم مأموناً، أي متوافق مناعياً وسليماً من العدوى (الإطار 16-2).

1-7-16 مبادئ نقل الدم:

إن جملة ABO للكريات الحمراء فريدة لأن أضداداً طبيعية الحدوث (الجلوبولين المناعي M) توجد في مصل بعض المتلقين،لذلك تتم مصالبة الدم دائماً لمستضدات ABO. وعلى سبيل المثال: إذا أُعطي دم زمرة A إلى مريض ذو زمرة B فإن الأضداد الطبيعية مضادة A في المتلقي سوف تحل الخلايا المتبرعة مسببة تفاعلاً مهلكاً محتملاً لنقل الدم.

(الإطار 16-2): الخطوات المتخذة للتأكد من سلامة الدم للنقل

* تقصي الأضداد في مصل المتلقي التي تتفاعل مع الكريات الحمراء للمعطي

* التأكد من أن الكريات الحمراء المنقولة سوف لن تنبه أي أضداد غير مرغوبة في المتلقي

* تقصي كل وحدات الدم لمستضد التهاب الكبد B، أضداد ڤيروس العوز المناعي البشري والتهاب الكبد C، ومستضدات الزهري.

* تقصي أضداد الڤيروس مضخم الخلايا في الدم المستخدم للرضع.

توقياً من التحسس لمستضدات ريسوس (واختطار التفاعل التالي لنقل الدم)، يتم فحص المتبرع والمتلقي لتوافق مستضد الريسوس الأقوى مناعياً (مستضد D). تحدث أغلب مستضدات الكريات الحمراء الأخرى بشكل نادر فقط أو أنها مستمنعة ضعيفة. ليس هناك حاجة لإجراء التوافق على باقي المكونات غير الكريات الحمراء في أغلب حالات نقل الدم.

يجب أن يقي إجراء التوافق لمستضدات ABO وريسوس فقط من حالات عدم التوافق الرئيسية.على كل يتم تقصي مصل المتلقين بحثاً عن أضداد مسبقة التواجد نادرة تُنتَج كنتيجة للحمل أو لنقل دم سابق والتي قد تسبب تخريب الكريات الحمراء للمتبرع. قد تكون تفاعلات نقل الدم بسبب الأضداد المسبقة مميتة. تستعمل لوحة (Panel) اختبارية من الكريات الحمراء المحتوية أغلب مستضدات جُمل الزمر الدموية المعروفة و كذلك الخلايا من متلقين مختارين. يتم تقصي المصل لأضداد كاملة (الجلوبولين المناعي M)، والتي سوف تسبب تراص الكريات الحمراء في المحلول الملحي، والأضداد غير الكاملة (الجلوبولين المناعي G) التي يمكن كشفها باختبار مضاد الجلوبولين (كومبس) غير المباشر. من الضروري تمييز أضداد المتبرع لأن هذه يتم تخفيفها بسرعة عند نقل الدم.

برغم هذه الاحتياطات يتم تخريب الكريات الحمراء أحياناً بسبب تفاعل نقل دم انحلالي (الجدول 16-4) ، ولسوء الحظ فإن السبب الأكثر شيوعاً لتفاعل نقل الدم هو الخطأ البشري في معاملة العينات الدموية أو خطأ هوية المريض. تتسبب

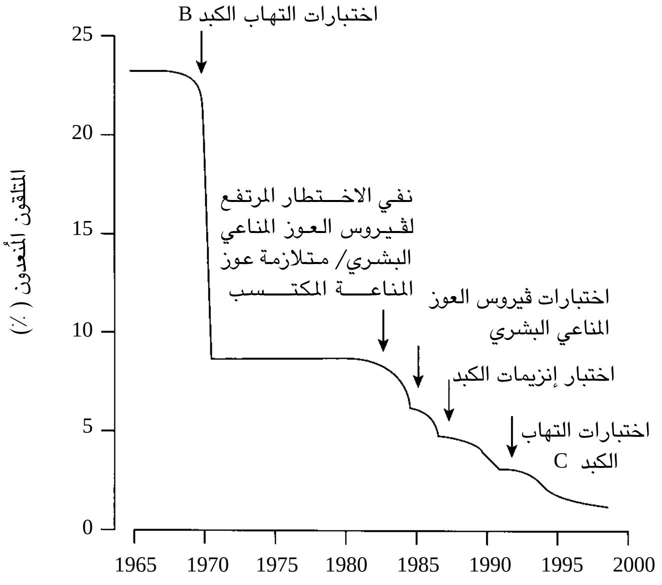
تفاعلات نقل الدم الانحلالية بسبب عدم توافق الزمر ABO عادة في: الانحلال الجسيم، بيلة الهيموجلوبين، الصدمة والتخثر المنتشر داخل الأوعية. يتسبب سوء التوافق بسبب عدم توافق ريسوس في الانحلال التدريجي الذي لا يتداخل في الوظيفة الكلوية لكن الهيموجلوبين لا يرتفع بعد نقل الدم.

قد تحدث تفاعلات نقل الدم أحياناً بعد 5-10 أيام من نقل الدم. وينجم التأخر عن التلكؤ الزمني اللازم لإنتاج الأضداد من قبل المريض. هذه الاستجابة المناعية الخيفية تعني بأن خلايا المريض ذاته سلبية في اختبار كومبس المباشر لكن الخلايا المنقولة إيجابية للجلوبولين المناعي G والمتممة. يحدث هذا النمط من تفاعل نقل الدم الآجل بعد نقل الدم المتعدد مثل ذلك الحاصل في جراحة القلب المفتوح أو النزف المعدي المعوي الوخيم.

(الحالة 16-7) انتقال التهاب الكبد C بواسطة منتجات الدم:

شخصت حالة داود عند بلوغه الثامنة والخمسين بأنه مصاب بالعوز المناعي الشائع المتغير (Common variable immune deficiency) بعد إصابته بالتوسع القصبي في السنوات الخمس الأخيرة. وقد عانى كذلك من نوبات من التهاب الإحليل وُجِد بأنها ناجمة عن المُيوّرة الحالة لليوريا (Ureaplasma urealytica) (كائن حي شائع معروف بإحداثه العداوى المعتدة في المرضى معوزي الأضداد). تلقى المريض الجلوبولين المناعي الوريدي بجرعة 25 جرام بفواصل ثلاثة أسابيع مع المراقبة المنتظمة لاختبارات وظائف الكبد لديه (كل ستة أسابيع). وبعد ثلاثة سنوات من التسريب السليم من المضاعفات تطور لديه ارتفاع عيار ناقلة الأمين الألانينية (ALT) وأصبح مصاباً باليرقان بشكل سريع. كان المصل لديه إيجابياً الآن لڤيروس التهاب الكبد C بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز (HCV-PCR) وهو مصاب الآن بالتهاب الكبد C الدوائي.

تم إدخال المريض المستشفى لتقييم وضعه وتراجع اليرقان وعيارات الإنزيمات الكبدية لديه تلقائياً، عولج بـ 6 مليون وحدة من الإنترفيرون ألفا تحت الجلد ثلاث مرات أسبوعياً لمدة ستة أشهر. أصبح تفاعل سلسلة البوليمراز (PCR) سلبياً خلال أربعة أسابيع وبقي كذلك خلال السنوات الست التالية وكذلك اختبارات وظائف الكبد لديه.



(الشكل 16-10): إنقاص اختطار التهاب الكبد الناجم عن نقل الدم المتكرر

(الجدول 16-4): المضاعفات المحتملة لنقل الدم (نادرة لحسن الحظ)

المضاعفة	السبب
ـ تخـــريب الكريات الحمراء	ـ سوء توافق ABO ـ أضداد لمستضدات أخرى للخلايا الحمراء لم تكشف من قبل في بلازما المتلقي. ـ تعزيز الأضداد من المستوى المنخفض إلى مستوى معتد بسبب نقل الدم
ـ التفاعلات الحرورية (نادراً التأق)	ـ الأضداد مضادة الكريات البيض ـ الأضداد مضادة الصفيحات (مثل: مستضد الكريات البيض البشرية، HPA-1a) ـ الأضداد مضادة الجلوبولين المناعي A في عوز الجلوبولين المناعي A الانتقائي
ـ العدوى	ـ التهاب الكبد C ـ ڤيروسات التهابات الكبد لا A، لا B،لا C ـ الڤيروس المضخم للخلايا ـ الملاريا ـ ڤيروس العوز المناعي البشري

16-7-2 اختطارات نقل الدم:

يمكن أن يحدث انتقال مختلف العداوى المحمولة بالدم بواسطة نقل الدم (الجدول 16-4). ينصح المتبرعين المحتمل تعرضهم لمثل هذه العوامل بعدم التبرع بالدم. و ذلك بالمشاركة مع زيادة التقصي، وهذه الإجراءات قد أنقصت بشكل ملحوظ العداوى المنقولة في العقود الثلاثة الأخيرة (الشكل 16-10).

نادراً ما يعطى الدم كاملاً حالياً. تستدعي حالات النزف إعطاء ممدات البلازما للحفاظ على الحجوم الدموية و مركزات الكريات الحمراء لرفع نسبة الهيموجلوبين. تستعمل مركزات الصفيحات لتوقي النزف في قصور النقي (فقر الدم اللاتنسجي، الابيضاض الحاد). يوحي فشل محاولة زيادة تعداد الصفيحات بتخريب الصفيحات بواسطة الأضداد الخيفية للمريض وقد يحتاج معطي الصفيحات المحتمل والمتلقي لإجراء توافق الصنف الأول من مستضد الكريات البيض البشرية (هلا). إن توفر عوامل تنبيه مستعمرات المحببات (G-CSF) قد جعل نقل المحببات غير ضروري إلى حد كبير. عرضت منتجات البلازما واستطباباتها في (الجدول 16-5).

(الجدول 16-5): منتجات البلازما واختطار العدوى

	الإستطبابات الشائعة	ملاحظات
ـ البلازما الطازجة المجمدة (FFP)	ـ التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) ـ لإجراء الخزعة في مرض الكبد الوخيم ـ معاكسة النزف الوخيم في حالات استعمال مضادات التخثر الفموية	ـ اختطار عدوى التهاب الكبد C
ـ الرسابة البردية	ـ التخثر المنتشر داخل الأوعية ـ نقل الدم الجسيم	ـ نادراً ما يستخدم ولذلك غير متوفر
ـ العامل الثامن	ـ النزف، تدمي المفصل ـ الوقاية لأجل الجراحة في الناعور «أ»	ـ توفر المنتج المأشوب ـ اختطار العدوى بسيط حالياً
ـ العامل التاسع	ـ كما سبق للناعور « ب»	
ـ الألبومين	ـ تعويض البروتين في الحروق الوخيمة أو فقد الدم	ـ تفضل فاسحات الدم غالباً (Blood Expanders)
ـ الجلوبولينات المناعية	ـ عوز الأضداد (ثانوي /أولي) ـ أمراض مناعية ذاتية مختارة	ـ معالجة مدى الحياة ـ جرعة مرتفعة

* قراءات للاستزادة:

Autoimmune haemolytic anaemias

- De Angelis V, De-Matteis MC, Cozzi MR, et al. (1996) Abnormalities of membrane protein composition in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br. J. Haematol*. 95,273-7.
- Domen RE (1998) An overview of immune hemolytic anemias. *Cleve.Clin. J. Med.* 65,89-99.
- Emiha G, Messora C, Longo C & Bertesi M (1996) Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br.J. Haematol*. 93,341-4.
- Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D & Salama A (1997) Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br. J. Haematol.* 98,860-2.

Immune thrombocytopenia

- Karpatkin S (1997) Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 349,1531-6.
- Porcehjn L & Kanhai HH (1998) Fetal thromboeytopenia. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 10, 117-22.

Other haematological disorders

- Brodsky RA (1998) Biology and management of acquired severe aplastic anaemia. *Curr. Opin. Oncol*. 10, 95-9.
- Lang B, Straub RH, Weber S, Rother E, Fleck M & Peter HH (1997) Elevated anticardiolipin antibodies in autoimmune haemolytic anaemia irrespective of underlying systemic lupus erythematosus. *Lupus* 6, 652-5.

Luzzatto L (1998) From the genetic basis of blood disorders to gene

transfer for the purpose of gene therapy. *Semin. Hematol*. 35,89-92. - Handgretinger R, Geiselhart A, Moris A, et al. (1999) Pure red cell aplasia associated with clonal expansion of granular lymphocytes. *N. Engl. J. Med*. 340,278-84.

Blood and blood products

- Preiksaitis JK (1991) The use of cytomegalovirus seronegative blood products. *Transfusion Med. Rev.* 5, 1-17.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH & AuBuchon JP (1999) Tranfusion medicine (1) blood transfusion. *N. Engl. J. Med.* 340,438-47.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH & AuBuchon JP (1999) Transfusion medicine (2) blood conservation. *N. Engl. J. Med.* 340, 525-32.

*** الأسئلة :**

1- أي من التـالي هي أضـداد ذاتيـة نموذجـيـة في فـقـر الدم الانحـلالي المناعي الذاتي الدفئي؟

أ ـ الجلوبولين المناعي G

ب ـ الجلوبولين المناعي M

ج ـ متعددة النسائل

د ـ أحادية النسيلة

هـ ـ نوعية للضد I

2- تكتنف بيلة الهـيـموجلوبين الليلية الانتيـابيـة بشكل شـائع أضـداد الهيموجلوبين:

صحيح/ خطأ

3- تتضمن الآليات الممرضة لقلة الصفيحات المناعية:

أ ـ أضداد الجلوبولين المناعي A الموجهة ضد النواءات

ب ـ حل المتممة للصفيحات داخل الأوعية

ج ـ طهـاية (Opsonization) الصـفـيحـات بواسطة الأضـداد من نوع الجلوبولين المناعي G

د ـ بلعمة (Phagocytosis) الصفيحات بالعدلات ضمن الأوعية

هـ ـ بلعمة الصفيحات في الطحال

4- يستجيب فقر الدم اللاتنسجي غالباً للمعالجة المضادة للخلية التائية:

صحيح/ خطأ

5- أي من العبارات التالية صحيح:

أ ـ تنجم تفاعلات نقل الدم دائماً عن عدم توافق الكريات الحمراء

ب ـ جملة ABO هي جملة الكريات الحمراء الوحيدة الشائعة ذات الأضداد طبيعية الحدوث

ج ـ الأضداد طبيعية الحدوث للخلايا الحمراء هي من نوع الجلوبولين المناعي G

د ـ إن أضداد الجلوبولين المناعي G هي الوحيدة التي يتم تحريضها بمستضدات ريسوس

هـ ـ هناك حاجة لإجراء التوافق على موضع مستضد الكريات البيض البشرية في نقل الدم الروتيني

6- السبب الأكثر شيوعاً لفقر الدم هو:

أ ـ فقر الدم اللاتنسجي

ب ـ بيلة الهيموجلوبين الليلية الانتيابية

ج ـ عوز الحديد

د ـ فقر الدم الانحلالي

هـ ـ نقل الدم سيئ التوافق

7- قد يسبب فرط الطحال فقر الدم، قلة العدلات، قلة الصفيحات أو قلة الخلايا الشاملة:

صحيح / خطأ

8- الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري مماثلة لمضاد التخثر الذئبي:

صحيح/ خطأ

9- تترافق متلازمة أضداد مضادة الشحمي الفوسفوري الأولية بـ:

أ ـ الخثار الشرياني

ب ـ الفقد الجنيني الراجع

ج ـ أضداد الدنا مزدوج الطاق

د ـ عمر المرضى أكثر من 60 سنة

هـ ـ الزهري

10- أي من العبارات التالية صحيحة فيما يتعلق بمعالجة قلة الصفيحات المناعية؟

أ ـ يحتاج الأطفال المصابون بقلة الصفيحات المناعية الحادة دائماً للعلاج

ب ـ استئصال الطحال فعال في 10٪ من الحالات فقط

ج ـ الركيزة الأساسية في العلاج هي الكورتيكوستيرويدات في المرضى المصابين بالنزف الفعال

د ـ قد يكون العلاج بالجلوبولين المناعي الوريدي مساعداً إذا فشلت الستيرويدات

هـ ـ العلاج بالجلوبولين المناعي الوريدي مفيد في النساء الحوامل المصابات بقلة الصفيحات المناعية.

الفصل السابع عشر

علم المناعة العصبية

Neuroimmunology

17-1 مقدمة:

إن الجملتين العصبيتين المركزية والمحيطية غير مستثناة من الأمراض المناعية لأن الجملة المناعية تساهم بشكل فعال في النسيج العصبي. وكما في باقي المواضع ستسبب اللمفاويات التائية والبائية ضرراً نسيجياً لدى غزو النسيج العصبي المصاب بالالتهاب. تعتبر بعض الخلايا البائية مسؤولة عن الجلوبولينات المناعية المخلّقة موضعياً والمكتشفة في السائل الدماغي الشوكي، وتسبب الخلايا التائية ضرراً مباشراً كما في العدوى الڤيروسية المزمنة، حالات بعد العدوى وإزالة الميالين.

يستبعد الحاجز الدموي الدماغي في الحالة السوية البروتينات داخل الأوعية (بما في ذلك الجلوبولين المناعي G) ويجب أن يتصدع ذلك الحاجز قبل أن تستطيع الآليات المناعية الخلطية أن تسبب الضرر. وعندما تبلغ الأضداد الذاتية الجائلة الجمل العصبية المركزية أو المحيطية فإن الضرر قد يحدث. إن كشف الأضداد الذاتية الجديدة يوضح إمراض العديد من الاعتلالات العصبية المتوسطة بالأضداد. إن متلازمة لامبرت ـ إيتون الموهنة للعضل (Myasthenic) هي مثال ممتاز للطريقة التي يتم بها إثبات الإمراض المناعي الذاتي وإلى حد كبير باتباع الدلائل الإكلينيكية (الجدول 17-1). تسبب بعض الأمراض المناعية الذاتية ضرراً للنسيج العصبي بشكل انتقائي (مثل: الوهن العضلي الوبيل ومتلازمة جيّان ـ باريه)، وتكتنف أمراض أخرى النسيج العصبي كجزء من اضطراب مجموعي (مثل: الذئبة الحمامية المجموعية). تناقش هذه الأمراض في هذا الفصل بالترتيب حسب تواترها.

17-2 العداوى:

إن حدوث التهاب السحايا في الرضع آخذ بالتناقص التدريجي بسبب الاستعانة بالتمنيع ضد الجراثيم المحفظة (Encapsulated) وهي الأسباب الرئيسية لهذه الأمراض. لا يستطيع الأطفال تحت سن السنتين أن يصنّعوا أضداداً للمحافظ الكاربوهيدراتية للمستدمية النزلية نمط «ب»، العقديات الرئوية أو النيسيرية السحائية. وتسبب هذه العوامل الممرضة حوالي 90٪ من التهابات السحايا المشاهدة في الأطفال. منذ إدراج اللقاحات الجديدة التي قرنت فيها المستضدات الكاربوهيدراتية إلى حوامل بروتينية بهدف تحريض الأضداد المحصنة في الرضع

(انظر القسم 7-7) تناقص حدوث بعض أنماط التهاب السحايا بشكل مذهل. وعلى كل حال فقد ظهر أن التمنيع الروتيني غير فعال إلا بعد عمر الشهرين ويكون الأطفال قبل هذا العمر معرضين للإصابة (كما في الحالة 17-1) وخاصة إذا لم تكن أمهاتهم ممنعة لكي تمنحهم الجلوبولين المناعي G المحصن عبر المشيمة.

إن عداوى الجملة العصبية المركزية، التهاب السحايا والتهاب الدماغ غير شائعة نسبياً في المريض المؤهل مناعياً. إن عداوى الدماغ الوخيمة، غير المعتادة أو الراجعة يجب أن تثير الشك باحتمال العيب المناعي (انظر الفصل الثالث). ويضرب المثل على ذلك بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS) حيث قد تعدي المكروبات الانتهازية (الڤيروسات، الفطريات ، الطفيليات، أو الجراثيم داخل الخلوية) الجملة العصبية المركزية مسببة التهاب السحايا أو التهاب الدماغ (الجدول 17-2) قد يبدو التجلّي متغيراً بسبب الكبت المناعي الڤيروسي؛ غالباً ما تغيب الحرارة والحالة السحائية (Meningism)، وقد يحوي السائل الدماغي الشوكي خلايا قليلة، القليل من البروتين مع عدم وجود أضداد قابلة للكشف.

(الجدول 17-1): متلازمة لامبرت ـ إيتون الموهنة للعضل

1953 ـ الوصف الإكلينيكي
1972 ـ الارتباط مع أمراض مناعية ذاتية أخرى في المرضى
1984 ـ مبادلة البلازما ـ معالجة ناجحة
1987 ـ تسبب البلازما تغيرات مميزة في الفئران (فيزيولوجية كهربائية + مجهرية إلكترونية)
1991 ـ أضداد ذاتية لقنوات الكالسيوم في 20٪ من المرضى
1991 ـ مستضدات ذاتية في سرطانة الخلايا الصغيرة في 50٪ من المرضى
1994ـ تمييز حاتمات (Epitopes) إضافية لأضداد قنوات أيونات الكالسيوم؛ الأضداد حالياً في 100٪ من المرضى
1995 ـ أظهرت دراسة معشّاة متصالبة محكومة بالغفل (Randomized, placebo-controlled, cross-over study) تحسن القوة العضلية لدى إعطاء الجلوبولينات المناعية وريدياً.

(الحالة 17-1) التهاب السحايا بالمستدمية النزلية نمط «ب»:

كانت هدى طفلة سوية مولودة بتمام الحمل، غذيت بالإرضاع الثدي وقد كسبت وزناً مناسباً في الأسابيع الستة الأولى من حياتها. في الأسبوع السابع أصبحت حالتها مزرية بشكل حاد، توقفت عن الرضاعة وأحست والدتها أنها كانت دافئة جداً وعندما قيست حرارتها كانت 40°م. أخذتها والدتها إلى العيادة حيث وجد الطبيب أنها مصابة بتيبس الرقبة ثم قاءت ما بجوفها على سرير الفحص. لم يكن هناك طفح أو تكدم لكن طبلة الأذن اليسرى كانت مصابة بالالتهاب. بسبب الشك بالتهاب السحايا (Meningitis) أعطاها الطبيب حقنة عضلية من البنسلين وأرشد والدتها بأخذها مباشرة إلى المستشفى حيث كان بانتظارها أخصائي الأطفال المناوب. أثبت التشخيص الإكلينيكي لالتهاب السحايا وأخذت عينات من الدم والسائل الدماغي الشوكي في الحال مع البدء بالمضادات الحيوية وريدياً. أظهر السائل الدماغي الشوكي ازدياد تعداد الكريات البيضاء العدلة ((131 x $(10)^9$/لتر) والقليل من العصيات المكورة سلبية الجرام برغم الجرعة البدئية من البنسلين. أظهر الزرع بعد ثلاثة أيام بأنها المستدمية النزلية وأظهر التنميط المصلي أنها المستدمية النزلية نمط «ب». أظهر تعداد الدم الكامل كثرة العدلات الجائلة (29 x $(10)^9$/لتر)، كان مستوى البروتين التفاعلي C (230 مليجرام/لتر). تعافت هدى بسرعة بواسطة المضادات الحيوية الوريدية في البدء ومن ثم الفموية بالإضافة للإجراءات الداعمة للمحافظة على التهوية الكافية والسوائل. لم تحدث عواقب على المدى الطويل.

بالإضافة إلى ذلك، فإن الڤيروس المسبب (ڤيروس العوز المناعي البشري HIV) قد يعدي بنفسه الدماغ مشكلاً طيفاً من المشاكل بما في ذلك خرف متلازمة نقص المناعة المكتسب. تحدث الشذوذات العصبية إكلينيكياً في 50٪ تقريباً من المرضى البالغين المنعدين بڤيروس العوز المناعي البشري وفي العديد من الأطفال المنعدين بنفس الحالة. بالرغم من أنهم يمثلون المرض المميز لمتلازمة نقص المناعة المكتسب في 10٪ فقط. إن المرض دون الإكلينيكي قد يكون حتى أكثر شيوعاً، لأنه

وحتى 75٪ من أدمغة مرضى متلازمة نقص المناعة المكتسب شوهدت مصابة لدى الفحص بعد الوفاة. تتراوح التغيرات الباثولوجية من شحوب المادة البيضاء والارتشاح اللمفاوي البسيط وحتى شذوذات البلاعم (بما في ذلك الخلايا العملاقة المفصصة) المترافقة مع تفعيل البلاعم. قد يُظهر التصوير المقطعي المحوسب (CT) ضموراً دماغياً.

(الجدول 17-2): المضاعفات العصبية الهامة لعدوى ڤيروس العوز المناعي البشري

* العدوى الأولية لڤيروس العوز المناعي البشري: ـ الخرف (Dementia)
  - ـ التهاب السحايا اللانموذجي
  - ـ الاعتلال النقوي
* العداوى الانتهازية : ـ داء المقوسات الدماغي (Cerebral Toxoplasmosis)
  - ـ التهاب السحايا (المستخفيات Cryptococcal، درني)
  - ـ الڤيروس المضخم للخلايا (Cytomegalovirus)/ التهاب الدماغ
  - ـ بڤيروس الهربس البسيط
  - ـ اعتلال بيضاء الدماغ العديد البؤر المترقي (الڤيروس البابوڤي) (Progressive multifocal leucoencephalopathy papovavirus)
  - ـ التهاب الشبكية بالڤيروس المضخم للخلايا
* الأورام : ـ ساركومة كابوزي
  - ـ لمفومة الخلية البائية

3-17 أمراض الجملة العصبية المركزية المزيلة للميالين:

(الحالة 17-2) التصلب المتعدد (Multiple sclerosis):

تجلت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 38 عاماً بالنخز (Tingling)، النمل (Numbness) والخرق (Clumsiness) في كلتا يديها لمدة أسبوع واحد مع حدوث شريط من النَمَل من السرة إلى الإبط. عانت المريضة من حدوث مذل في الأقدام ونَمَل من الخصر نزولاً للأسفل مع آلام حارقة خلف الأذن اليمنى قبل ستة أشهر وبعد عدوى السبيل التنفسي العلوي. كانت المريضة قلقة لأن جدتها لوالدتها كانت مصابة بالتصلب المتعدد.

لدى إجراء الفحص العصبي كانت المنعكسات البطنية غائبة لديها، والمنعكسات الوترية فجائية والمنعكس الأخمصي بالانبساط في الطرفين. كانت الاستقصاءات الدموية سوية بما في ذلك الهيموجلوبين، تعداد الكريات البيض والتفريقي، سرعة التثفل، مستويات ڤيتامين B12 والفولات وفحوص الزهري المصلية. أجري البزل القطني وعرضت نتائج استقصاءات السائل الدماغي الشوكي في (الجدول17-1 ج) لا تشاهد شرائط الجلوبولين المناعي G قليل النسائل (انظر الشكل 19-8) في السائل الدماغي الشوكي السوي ولكنها تشاهد في 90٪ من المرضى المصابين بالتصلب المتعدد في غياب أي علامات إكلينيكية على العدوى. وهذا الاختبار مشخص على الأغلب للتصلب المتعدد (انظر الجدول 17-3).

التشخيص الإكلينيكي المحتمل هو التصلب المتعدد والتشخيصات المحتملة الأخرى مثل الزهري العصبي أو التنكس المختلط دون الحاد للحبل الشوكي قد تم نفيها بالاستقصاءات المذكورة أعلاه.

(الجدول 17-1ج) استقصاءات السائل الدماغي الشوكي (للحالة 17-2)

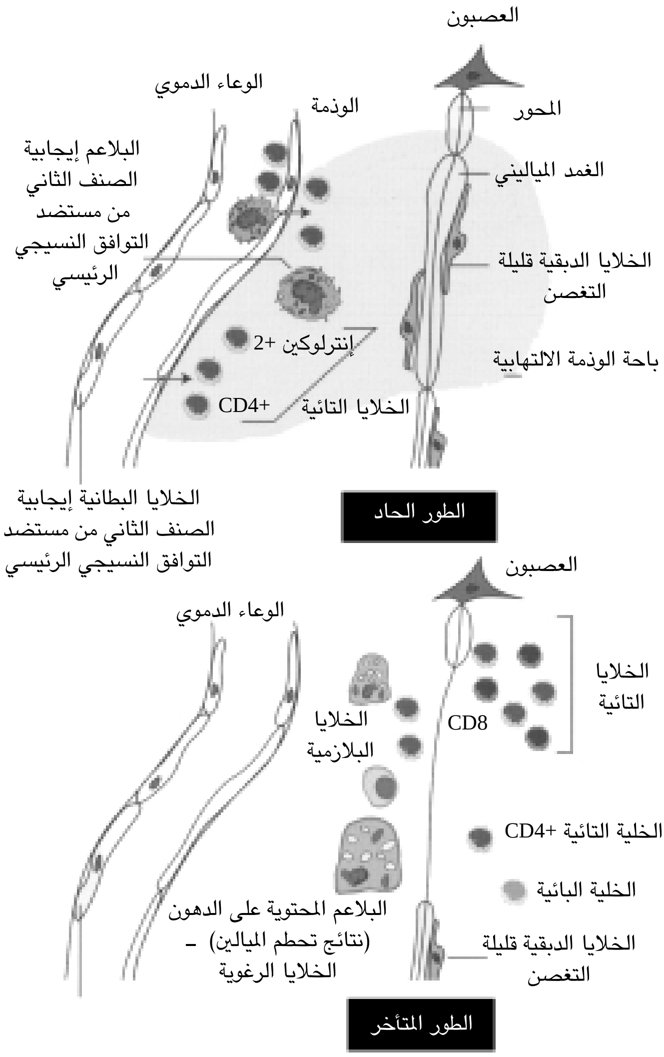
* تركيز البروتين	0.4جرام/لتر (المدى السوي 0-0.4جرام/لتر)
* كريات الدم الحمراء	لا يوجد
* اللمفاويات	$3x(10)^{6}$ /لتر(المدى السوي <5× $(10)^{6}$/لتر)
* تركيز الجلوبولين المناعي G	123 مليجرام/لتر (المدى السوي <60مليجرام/لتر)
* تركيز الألبومين	470 مليجرام/لتر(المدى السوي< 400 مليجرام/لتر)
* نسبة الجلوبولين المناعي G/ الألبومين	26٪ (المدى السوي 4-22 ٪)
* منسب الجلوبولين المناعي G	1,07 (المدى السوي < 0.7)
* البـأر مـتسـاوي التكهـرب (Isoelectric focusing)	وجود شرائط قليلة النسائل

17-3-1 التصلب المتعدد:

الميالين (Myelin) هو مادة بروتينية شحمية فوسفورية تحيط بالمحاوير بشكل محوري كثيف متعدد الطبقات. تتشكل الطبقات الميالينية في الجملة العصبية المركزية بواسطة الأغشيـة المحكمة لتفرعات الخلايا الدبقيـة قليلة التغصن (Oligodendrocytes) لذلك تعتمد سلامة الغمد المياليني على صيانة وظيفة الخلايا الدبقية قليلة التغصن السوية. تكون الآفة الباثولوجية في التصلب المتعدد بشكل لويحات وهي باحة من المادة البيضاء يغيب فيها الميالين والخلايا الدبقية قليلة التغصن. إن المحاور المجردة من الغمد المياليني هي موصلات سيئة للنبضات العصبية مما يسبب نقيصة عصبية. في المراحل الباكرة من اللويحة تشاهد اللمفاويات والبلاعم حول الوريدات في تلك الباحة. تُكتنف بعض هذه الخلايا في الإنتاج الموضعي للجلوبولينات المناعية بينما تشكل خلايا أخرى جزءاً من العملية الالتهابية الحادة (الشكل 17-1).

قد يكون التشخيص الإكلينيكي للتصلب المتعدد صعباً، الأعراض شديدة التغاير والاختلاف اعتماداً على مقر اللويحة (Plaque) في الدماغ. العديد من اللويحات صامتة إكلينيكياً. الإثبات الهيستوباثولوجي القطعي اعتماداً على الخزعة

غير ممكن أثناء الحياة وعلى كل حال يمكن إيضاح سوء التوصيل العصبي بتطاول الاستجابات لدى اختبار الكمون المحرض. يظهر التصوير بالرنين المغنطيسي الآفات في 90٪ من المرضى المصابين ولكن وككل اختبارات التصوير فهي غير نوعية. وقد تكون غير معوّل عليها وخاصة في البالغين.



(الشكل 17-1):
الإمراض المناعي لزوال الميالين

(الجدول 17-3): الموجودات المناعية في السائل الدماغي الشوكي في المرضى المصابين بالتصلب المتعدد الأكيد

الموجودات	نسبة مرضى التصلب المتعدد الإيجابيين
ـ شرائط قليلة النسائل بواسطة البأر متساوي التكهرب	< 95٪
ـ ازدياد منسب الجلوبولين المناعي G في السائل الدماغي الشوكي	70-80
ـ ازدياد تعداد الخلايا	50
ـ ازدياد نسبة الجلوبولين المناعي G/ الألبومين	50

من الضروري استقصاء طبيعة الجلوبولين المناعي في السائل الدماغي الشوكي لأن التراكيز البروتينية والخلوية الكلية سوية عادة أو مرتفعة بشكل طفيف (الجدول 17-3). يمكن أن يكون الجلوبولين المناعي الموجود في السائل الدماغي الشوكي قد تم تخليقه في الجملة العصبية المركزية أو أُشتق من المصل. أفضل ما يعبر عن تركيز الجلوبولين المناعي للسائل الدماغي الشوكي متعلقاً ببروتينات أخرى مثل الألبومين الذي لا يتم تخليقه في الدماغ، يعتمد مستوى الألبومين على سلامة الحاجز بين الدم والسائل النخاعي (CSF). تعتمد أغلب المعادلات على نسبة (الجلوبولين المناعي G/الألبومين) ويقاس كلا نوعي البروتين بنفس الطريقة (انظر القسم 19-4) يسبب تخليق الجلوبولين المناعي G ضمن الدماغ ارتفاعاً في نسبة (الجلوبولين المناعي G/ الألبومين). وعلى كل حال إذا كان ارتفاع تركيز الجلوبولين المناعي G في السائل الدماغي الشوكي ناجماً عن التسرب في الحاجز بين الدم والسائل الدماغي الشوكي؛ عندها يجب أن يكون محتوى الألبومين مرتفعاً بشكل مماثل وستبقى نسبة (الجلوبولين المناعي G/الألبومين) ثابتة. إن طبيعة الجلوبولين المناعي G في السائل الدماغي الشوكي مقيدة الطبيعة ولديه مجال محدود من النقاط متساوية التكهرب. ويبدو ذلك على البأر متساوي التكهرب كشرائط نموذجية

قليلة النسائل، يشاهد هذا النمط في أكثر من 95٪ من المصابين بالتصلب المتعدد. وعلى كل حال، فإن هذا النمط من الاستجابة ليس مقصوراً على التصلب المتعدد ويظهر السائل الدماغي الشوكي في المصابين بالعداوى مثل الزهري العصبي أو التهاب الدماغ الشامل المصلب دون الحاد نمطاً مشابهاً بالرغم من أن مثل هذه الحالات نادراً ما تسبب صعوبة تشخيصية.

الإمراض المناعي لزوال الميالين غير واضح بشكل دقيق. توجد العديد من الخلايا الالتهابية في الآفات الموضعية المعروفة باللويحات (انظر الشكل 17-1). لا يزال الجدل قائماً أي من الخلايا تسبب الضرر للخلايا الدبقية (Glial cells) قليلة التغصن بشكل مباشر أو فيما إذا كان هذا الضرر ناجماً عن عوامل ڤيروسية أو سمية. إن الخلايا التائية +CD4 و +CD8 المتفاعلة مع مكونات الدماغ البشري (بروتين الميالين الأساسي) موجودة في دم و أدمغة المرضى المصابين بالتصلب المتعدد ولكن تلك قد تكون ممراضة (Pathogenic) أولياً أو أنها مُنبهة كنتيجة لزوال الميالين الذي يكشف المستضدات الذاتية. إن النموذج الحيواني لالتهاب الدماغ المناعي الذاتي التجريبي في الفئران المثار بواسطة تمنيع الفئران المستعدة ببروتينات الميالين يمكن نقله للحيوانات غير المنعة عبر الخلايا التائية المفعّلة التي تتفاعل مع شدف (Segments) ضئيلة من بروتينات الميالين؛ هذه الخلايا التائية كالتي تحدث في البشر المصابين تملك مستقبلات محدودة للخلايا التائية (TcR) إن محاولات إحصار هذه المستقبلات في الفئران كانت ناجحة في الحد من ترقي هذا المرض الناكس والمتردد (انظر القسم 7-8) إذا كان الأمر كما يبدو محتملاً أن الخلايا التائية المحسسة مسؤولة عن التصلب المتعدد في الإنسان، فإن الطبيعة الدقيقة لهذه العملية المحسِسة والسيتوكينات المكتنفة لا تزال لغزاً. تشاهد البلاعم المفعلة دانية بشكل وثيق من المحاور المعراة من الميالين ومن المحتمل أنها مكتنفة أيضاً.

(الجدول 17-4): الملاحظات الوبائية في التصلب المتعدد التي توحي بوجود عامل مُعدي

1- التصلب المتعدد هو مرض المناخ المعتدل، مع وجود مدروج معروف بشكل جيد شمالي/ جنوبي في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا
2- يحمل المرضى اختطار الإصابة في الناحية التي يهاجرون إليها إذا هاجروا قبل سن الخامسة عشرة و إذا هاجروا بعد ذلك فإنهم يحتفظون باختطار البلد الذي نشأوا فيه.
3- حصلت أوبئة أحياناً من التصلب المتعدد
4- إن 40٪ من الحوادث الإكلينيكية الحديثة تلت عدوى ڤيروسية، يوحي ذلك باحتمال اكتناف عامل مُعدي.

إن سبب التصلب المتعدد مجهول لكن العوامل البيئية والجينية مهمة. هناك العديد من الملاحظات الوبائيـة التي تربط التصلب المتعدد بعامل خارجي بيئي (الجدول 17-4). لكن فشلت الجهود الموسعة لعزل عامل نوعي. إن ارتفاع عيارات (Titers) أضداد السائل الدماغي الشوكي لڤيروس الحصبة في العديد من مرضى التصلب المتعدد قد أدى إلى الاقتراح بأن هذا الڤيروس مكتنف، ولكن الجلوبولين المناعي G للسائل الدماغي الشوكي من مرضى آخرين مصابين بالتصلب المتعدد يتفاعل مع ڤيروسات أخرى و يُظهر ضروباً من الأنماط الذاتية المختلفة. وحتى ضمن اللويحات في نفس الدماغ، فإن الجلوبولين المناعي G يُظهر نوعيات ونقاط متساوية التكهرب مختلفة. فشلت المحاولات الرامية لإظهار دنا ورنا نوعيين للفيروسات باستعمال تفاعل سلسلة البوليمراز في كشف الهربس البسيط (HSV 1/2)، ڤيروس إبشتاين ـ بار، الڤيروس المضخم للخلايا، ڤيروس الحماق ـ النطاقي، ڤيروسات الهربس البشرية 6 أو 7 أو الڤيروسات المعوية ضمن اللويحات. ولم يمكن حتى اكتشاف متوالية شائعة باستعمال لوحة (Panel) من مختبرات ببتيدية عشوائية، وجدت مساحة مذهلة من تفاعلات محتملة ضمن قليل نسائل مفرد بما في ذلك متواليات بروتينات الدماغ وڤيروس الهربس البسيط والڤيروس المضخم للخلايا وڤيروس الورم الحليمي البشري (Human papilloma virus)، وهكذا يبدو أنه لا يوجد محرض مفرد واحد.

العوامل الجينية مهمة، التصلب المتعدد شائع في القوقازيين مع حدوث 50 حالة في كل 100 ألف (انظر الجدول 3-3) هناك ارتباط موّثق مع مستضدات مستضد البيض البشرية DR2 و DQ1 في أوروبا الشمالية وشمال أمريكا في هذه الحالة. وجدت أيضاً ارتباطات جينية أخرى: تسبب متواليات متعددة في سلاسل ألفا وبيتا لمستقبلات الخلايا التائية TcR (الفصل الأول) ازدياد اختطار التصلب المتعدد كما يفعل نمط خيفي معين من الجلوبولين المناعي G. إن استعداد شخص ما يعتمد على وجود هذه الجينات (غير المتصلة) وكذلك احتمال التلاقي مع عوامل بيئية ذات صلة.

لا توجد معالجة نوعية تعكس زوال الميالين، بالرغم من أن كل هجمة تترافق عادة مع بعض التعافي حالما تزول الوذمة البدئية. استعملت الكورتيكوستيرويدات في الهجمة الحادة لكبت الاستجابة الالتهابية مع استعمال الميثيل بريدنيزولون وريدياً في النكسات المتوسطة حتى الوخيمة. وجد أن للإنترفيرون بيتا بعض التأثير في المرض الناكس والمتردد في التجارب المحكومة بالغفل (Placebo-controlled)، تمت مراقبة المرضى لغاية خمس سنوات بالتصوير بالرنين المغنطيسي المعزز، ووجد أن من كانوا يتلقون جرعات أعلى من الإنترفيرون بيتا كان لديهم معدلاً أنقص إلى حد ما من الآفات الحديثة. هذه المعالجة كانت محتملة بشكل جيد لكن يبقى العديد من الأسئلة: التكاليف المرتفعة جداً لهذا العلاج، والفائدة الضئيلة نسبياً تعني أن استعمال هذا العلاج محدود حالياً. لا تفيد الأدوية الكابتة للمناعة مثل الأزاثيوبرين والسيكلوسبورين ومن المحتمل أن ذلك يعود إلى الاختراق الضعيف للحواجز الدموية الدماغية. إن محاولات التنبيه المناعي كانت مخيبة للآمال أما الإنترفيرون جاما فقد زاد الداء سوءاً.

2-3-17 الأمراض الأخرى المزيلة للميالين:

التهاب العصب البصري (Optic neuritis):

التهاب العصب البصري داء التهابي مزيل للميالين لأحد أو كلا العصبين البصريين مع حدوث التعافي في 75-90٪ من المرضى. قد يكون ناجماً عن أسباب

عديدة، لكن على وجه التقريب فإن 50٪ من هؤلاء المرضى سوف يتطور لديهم التصلب المتعدد خلال 15 سنة. يشاهد النمط قليل النسائل من الجلوبولين المناعي G في السائل الدماغي الشوكي في أغلب المرضى المصابين بالتهاب العصب البصري ويظهر التصوير بالرنين المغنطيسي آفات صامتة في أماكن أخرى.

التهاب الدماغ نظير العدوائي (Parainfectious encephalitis):

يحدث التهاب الدماغ نظير العدوائي بعد أيام أو أسابيع من حدوث مرض ڤيروسي في الأطفال (الحصبة الألمانية، الحصبة، الحماق Chickenpox). تحدث إزالة ميالين حقيقية ومن المحتمل أنها تنجم عن الخلايا التائية المفعلة لأنه من غير الممكن كشف أي ڤيروس. وبالرغم من أن الحالة ذاتية التحديد إلا أنه قد يحدث الضرر الدائم أو الموت.

وبالمقابل فإن التهاب الدماغ الشامل المصلب دون الحاد (SSPE) هو مرض نادر يصيب الأطفال ويقدم بالخرف المخاتل. يتلو المرض عدوى الحصبة التي حصلت قبل عدة سنوات وتشاهد مستويات مرتفعة من الأضداد النوعية ضد الحصبة في الدم والسائل الدماغي الشوكي. وبعكس التصلب المتعدد فإن الجلوبولين المناعي G القليل النسائل الموجود في السائل الدماغي الشوكي يمكن أن يمتص من قبل ڤيروس الحصبة نفسه. يمكن كشف ڤيروس الحصبة في النسج الدماغية.

اعتلال بيضاء الدماغ العديد البؤر المترقي
(Progressive multifocal leucoencephalopathy)

مرض نادر مزيل للميالين يمكن أن يحرض بواسطة الڤيروسات البابوڤية ويحدث بشكل نمطي في المرضى المكبوتي المناعة مثل أولئك المصابين بمتلازمة العوز المناعي المكتسب أو الذين يتلقون علاجاً كابتاً للمناعة. الإمراض غير واضح.

4-17 الأمراض المناعية الذاتية للوصل العصبي العضلي:

1-4-17 الوهن العضلي الوبيل:

الوهن العضلي الوبيل مرض غير شائع يتميز بالضعف والتعب للعضلات الإرادية. ينجم الضعف عن اختلال الانتقال من العصب إلى العضلة عند الوصل العصبي العضلي. يحدث اختلال الانتقال العصبي بسبب أضداد لمستقبلات الأسيتيل كولين في الغشاء العضلي خلف المشبك (Postsynaptic) (الشكل 17-2). تنقص هذه الأضداد عدد المستقبلات بواسطة الانحلال المتوسط بالمتممة وتسارع الاستبطان (Internalization)، وقد تعمل بعضها عن طريق إحصار المستقبلات. اعتبر الوهن العضلي الوبيل منذ مدة طويلة كمرض مناعي ذاتي لعدة أسباب: الارتباط المتين مع أمراض مناعية ذاتية نوعية للأعضاء، اضطرابات التوتة، وحدوث شكل عابر من الوهن العضلي الوبيل في 10٪ من حديثي الولادة المولودين لأمهات مصابات بالوهن العضلي.

(الحالة 17-3) الوهن العضلي الوبيل (Myasthenia gravis):

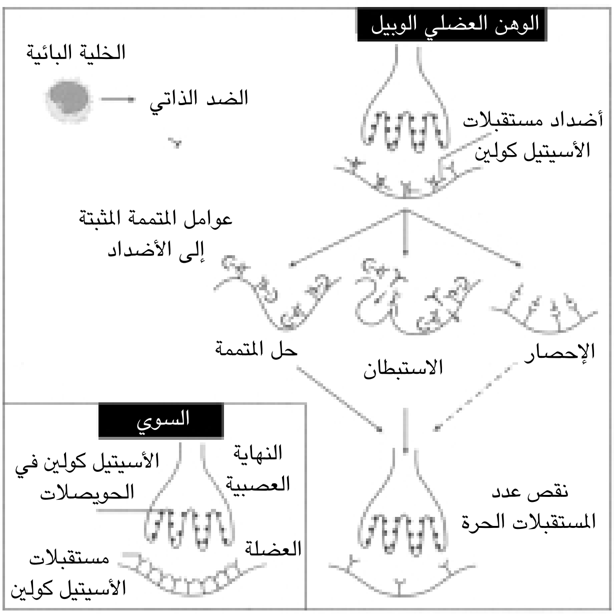
مريض يبلغ من العمر 67 عاماً يشكو من ازدواج الرؤية (الشفع Diplopia)، وُجد لديه إطراق (Ptosis) ثنائي الجانب يغطي أكثر الحدقة في الطرف الأيمن ويحجبها جزئياً في الطرف الأيسر. كان الإطراق أسوأ في المساء وغائباً تقريباً في الصباح. كما أقر المريض بوجود تعب في الذراعين والساقين بعد التمرين يزول بعد الراحة. تم وضع التشخيص الإكلينيكي للوهن العضلي الوبيل العيني. كان اختبار التنسيلون إيجابياً لكن مخطط كهربائية العضلات لم يكن جازماً.

احتوى المصل لديه على أضداد الجسيمات الدقيقة الدرقية (إيجابي بمعدل 1600/1) ولمستقبلات الأسيتيل كولين (انظر القسم 19-7). تحسنت حالة المريض بعد المعالجة بالبيريدوستجمين.

هذه الحالة ليست نموذجية للوهن العضلي الوبيل لكنها توضح أن الوهن العضلي قد يؤثر بشكل رئيسي على العضلات العينية (كذلك فإن 60٪ فقط لديهم أضداد لمستقبلات الأسيتيل كولين للعضلات الملساء قابلة للكشف). الوهن العضلي الوبيل هو داء أكثر شيوعاً في النساء الشابات حيث يتجلّى بازدياد تعب العضلات المجموعي.

سببيات الوهن العضلي الوبيل مجهولة، رغم أن النماذج في الكلاب تقترح اكتناف عامل عدوائي في تحريض المرض ويزيد الارتباط بمستضد الكريات البيض البشرية من احتمال الاستعداد الجيني. يميز على الأقل أربع مجموعات فرعية من المرضى (لجدول 17-5) مما يوحي بوجود سببيات مختلفة. يمكن أن يحرض الوهن العضلي الوبيل أيضاً بسبب المعالجة بالـ: د ـ بنسللامين لكنه ينعكس لدى إيقاف الدواء. إن الأنماط الذاتية لأضداد المستقبلات المحرضة بـ د ـ بنسللامين محدودة جداً مقارنة مع التغايرية الواسعة المشاهدة في الوهن العضلي الوبيل مجهول السبب.

تتضمن تغيرات فرط التنسج في التوتة (Thymic hyperplasia) (الشكل 17-5) التشكيل البارز للجريبات اللمفانية والمراكز المنتشة، وازدياد أعداد الخلايا وحيدة النواة والبلازمية والأخيرة أحد مصادر أضداد المستقبلات. هذه التغيرات غير نوعية، وتم إيضاح موجودات مماثلة في مرضى التهاب المفصل الروماتويدي وأمراض مناعية ذاتية أخرى. الخلايا العضلانية (Myoid) المشاهدة في توتة المصاب بالوهن العضلي والورم التوتي هي مصدر المستضدات لإنتاج أضداد مستقبلات الأسيتيل كولين والخلايا التائية النوعية للمستضد.



(الشكل 17-2): اختلال الانتقال من العصب إلى العضلة عند الوصل العصبي العضلي في الوهن العضلي الوبيل

اكتشفت الأضداد الذاتية للمستقبلات أول ما استعمل البروتين ألفا بانجاروتوكسين لتنقية مستقبلات الأسيتيل كولين، والذي سبب إنتاج الأضداد الجائلة عندما تم حقنه في الأرانب إضافة إلى الشلل و بينات مخطط كهربائية العضلات (EMG) الخاصة بالإحصار العصبي العضلي المماثل لذلك المشاهد في الوهن العضلي الوبيل. إن إيضاح هذه الأضداد مهم لتشخيص الوهن العضلي (انظر القسم 19-7) يملك حوالي 90٪ من المرضى المصابين بالوهن العضلي المجموعي هذه الأضداد.أما مرضى الوهن العضلي المحصور في العضلات العينية، فإن 60٪ منهم فقط إيجابيين لهذه الأضداد. إن القياس المتكرر في المرضى يساعد في مراقبة المعالجة.

إن أضداد مستقبلات الأسيتيل كولين من صنف الجلوبولين المناعي G تعبر المشيمة. وعلى كل حال، فإن 10٪ فقط من رضع الأمهات المصابات بالوهن العضلي يتطور لديهم الوهن العضلي الوليدي لأن أضداد المستقبلات يتم تعديلها بإنتاج الجنين للأضداد المضادة للنمط الذاتي والمفترض أنه من نوع الجلوبولين المناعي M.

(الجدول 17-5): تغايرية الوهن العضلي الوبيل

	النساء الشابات	الرجال الأكبر	ورم التوتة	عدم وجود أضداد
ـ نسبة المرضى	50-40	30-15	20-15	15
ـ تغيرات التوتة	فرط تنسج	ضمور	ورم	مجهول
ـ عيار أضداد مستقبلات الأسيتيل كولين	مرتفع	منخفض	متوسط	
ـ الضعف العضلي	مجموعي	مجموعي/عيني	مجموعي	لا يوجد
ـ العلاج المناعي	استئصال التوتة لأجل الورم،إذا كان تحسن الضعف العضلي بسيطاً استعمل الكبت المناعي	بريدنيزولون ± أزاثيوبرين	استئصال التوتة لأجل الورم،إذا كان تحسن الضعف العضلي بسيطاً استعمل الكبت المناعي	مجموعي/عيني بريدنيزولون ± أزاثيوبرين
ـ الارتباط مع مستضد الكريات البيض البشرية	A1 B8 DR3	B7 DR2	لا يوجد	لا يوجد

إن معـالجـة الـوهن العضـلي الوبيل تكتنف كبت إنتـاج أضـداد مسـتقبـلات الأسيتيل كولين (انظر الجدول 17-5) يستعمل البريدنيزولون والأزاثيوبرين غالباً. يستـجيب المرضى المصـابون بالوهن العضـلي الوبيل الوخيـم بشكل جيد لفصـادة البلازما و التي تجري بشكل مقترن مع الكبت المناعي. إن استئصـال التوتة لا يزيل بعض الخـلايا البـلازميـة المنتجـة للأضـداد فـحسب (انظر مـا سـبق) ولكنه يزيل مصدراً على الأقل من مصـادر المستضـدات. تستعمل هذه السبل المناعية إضافة إلى العلاج التقليدي بالأدوية المضادة للكولين إستراز.

17-4-2 متلازمة لامبرت ـ إيتون الموهنة للعضل (LEMS)

في متلازمة لامبرت ـ إيتون الموهنة للعضل،استعملت المعلومات الإكلينيكية لتوضـيح إمراض الداء (انظر الجدول 17-1). وهي تنجم عن أضداد ذاتية لقنوات الكالسـيوم المحكومـة بالڤولتـاج. لدى 50٪ من المرضى سـرطانة الرئة صـغـيرة الخلايا، والتي أُظهر أنها مصدر للمستضـدات الذاتية وهو مثال تقليدي للمتلازمات نظيرة الورمية (Paraneoplastic syndromes).

تتظاهر هذه المتلازمة عادة بضعف عضلي متعمم، ولكنها قد تتضمن مظاهر مستقلة (Autonomic). تظهر الدراسات الفيزيولوجية الكهربائية انخفاض كمون العضل المحرض بسبب الأضداد المصلية لقنوات الكالسيوم المحكومة بالفولتاج في النهـاية العـصـبيـة (Nerve terminal) تزول الأعـراض بمبادلة البـلازما مـع الكبت المناعي أو بالعـلاج الوريدي بالجلوبولينات المناعـيـة. يسـبب كـلا نوعي المعـالجـة انخـفـاض مـسـتويات الأضـداد الذاتيـة. قـد يكون من المسـتحـيل اكتشـاف الأورام المرافقة إلى وقت تبلغ فيه حداً غير قابل للاستئصـال.

17-5 الاعتلالات العصبية المتواسطة مناعياً (Immune-mediated neuropathies):

يمكن أن يكون اعتلال الأعصاب المحيطي مضاعفة لبعض الأمراض الشائعة المتـواسطة مناعـياً مـثل التـهـاب المفـصل الرومـاتويدي أو الداء السـكري (الجـدول 17-6)، أو مظهراً شـائعاً لأمراض نادرة مثل التهاب الشـرايين العقدي (انظر القسـم 17-9) أو الداء النشـواني (انظر القسـم 9-7-3) إن الأمـراض التـي يُعرف التـواسط

المباشر للمكونات المناعية فيها قد تم سردها في (الجدول 17-7).

(الحالة 17-4) متلازمة جيّان ـ باريه:

بعد أسبوعين من الإصابة بنوبة من النزلة الوافدة (الإنفلونزا)؛ استيقظ صبي يبلغ من العمر 14 عاماً صباح أحد الأيام و هو يشكو من ضعف بسيط في ساقيه، راودت الشكوك والداه فيما إذا كان يمثّل هذا الدور لكي يتجنب الذهاب إلى المدرسة لكن خلال اليوم نفسه تطور لديه ألم في ظهره وشعور بوخز الإبر والدبابيس في قدميه. في اليوم التالي كان وضعه أسوأ بشكل ملحوظ وشكا من ضعف في الذراعين أيضاً وعند المساء كان عاجزاً عن الوقوف، وأدخل المستشفى لاحتمال إصابته باعتلال الأعصاب المتعدد الالتهابي مجهول السبب الحاد. لم تظهر أية خلايا لدى إجراء البزل القطني لكن مستوى البروتين كان مرتفعاً في السائل الدماغي الشوكي. أظهرت دراسة توصيل العصب المحيطي التي أجريت في اليوم التالي وجود زوال الميالين مثبتاً تشخيص متلازمة جيّان ـ باريه. ازداد الاهتمام عندما حدث لديه خلل الوظيفة المستقلة مع وني (Atony) المثانة والعِلّوص (Ileus) ذلك المساء وعولج بجرعات مرتفعة من الجلوبولين المناعي الوريدي (1 جرام/كيلوجرام من وزن الجسم كل يوم لمدة يومين). تعافى المريض بشكل تام خلال 14 يوم. ظهرت أضداد الجانجليوزيد (Ganglioside) GD1 فيما بعد في عينة المصل المأخوذة قبل العلاج.

(الجدول 17-6): الارتباط الشائع لاعتلالات الأعصاب المحيطية

	نسبة المرضى الذين يتطور لديهم اعتلال أعصاب محيطي
* **حالات شائعة:**	
ـ التهاب المفصل الروماتويدي	3
ـ الداء السكري	5-10
ـ الوذمة المخاطية	1
ـ فقر الدم الوبيل	1
* **حالات غير شائعة:**	
ـ التهاب الأوعية المجموعي	40
ـ الداء النشواني	10
ـ وجود الجلوبولينات البردية في الدم	10

(الجدول 17-7): الاعتلالات العصبية المحيطية المتوسطة مناعياً (مع الأضداد الذاتية المرافقة)

الحاد	المزمن
* متلازمة جيّان ـ باريه (الأضداد المضادة لـ GD1) * التهاب الأوعية المجموعي	* اعتلال الأعصاب المتعدد المزيل للميالين الالتهابي المزمن * اعتلال الأعصاب بنظائر البروتينات (أضداد مضادة MAG) * اعتلال الأعصاب الحسي دون الحاد (أضداد مضادة HU) * اعتلال الأعصاب الحركي متعدد البؤر المزمن (أضداد مضادة GM1) * متلازمة ميلر ـ فيشر (أضداد مضادة GQ1)

17-5-1 التهاب الأعصاب المحيطي الذاتي الحاد (متلازمة جيّان ـ باريه):

مرض غير شائع ذو حدوث دون حاد حيث ترتشح الجملة العصبية المحيطية باللمفاويات والبلاعم ويتم تدمير الميالين. تحصل نصف حالات هذه الحالة النادرة متعلقة بمرض معدي (غالباً إصابة بالإسهال بسبب العطيفة الصائمية *Campylobacter jejuni*) و 10٪ من الحالات تتلو عمليات جراحية، أما البقية فهي مجهولة السبب. هناك بعض البينات التي توحي أن الإمراض يكتنف تفاعلاً مناعياً ذاتياً للنسيج العصبي المحيطي يحتمل أنه الميالين والذي يفترض أن تحريضه يتم بواسطة العدوى.هناك ازدياد في بروتين السائل الدماغي الشوكي بما في ذلك الجلوبولين المناعي G والذي يكون قليل النسائل غالباً (الجدول 17-8) في الوقت الحالي تشاهد أضداد للعديد من الجانجليوزيدات في حوالي 50٪ من الحالات.

يتحسن أغلب المرضى خلال أسابيع قليلة من الحدوث. يكون التعافي كاملاً عادة والمعالجة الكابتة للمناعة غير ضرورية. أما مبادلة البلازما فهي مفيدة في المرضى المصابين بشدة عندما تستعمل خلال 48 ساعة من حدوث الأعراض. يتم إنقاص زمن التعافي إلى التهوية والمشي بدون العون بشكل جدير بالاعتبار لدى استعمال الجلوبولين المناعي الوريدي بجرعات كبيرة في المرضى ذوي الإصابة الوخيمة إذا أعطي بأسرع ما يمكن حال وضع التشخيص.

(الحالة 17-5) الاعتلال العصبي المحيطي الالتهابي المزمن:

تجلّت الحالة في صبي يبلغ من العمر ثمانية سنوات بضعف عضلي تدريجي الازدياد في ذراعيه. تلاه ضعف الساق بعد أسبوعين وتعرض لترقي ثابت و لكن بطيء التدهور خلال أربعة أسابيع. لم يكن لدى المريض أعراض حسية موافقة. لدى الفحص وجد لديه خذلاً رباعياً و بشكل مسيطر في الذراعين أما الإحساس فقد كان سوياً. أظهرت دراسات التوصيل العصبي اعتلالاً عصبياً مزيلاً للميالين في الطرفين العلويين والسفليين مع سرعة توصيل حركية بمقدار 26مم/ثانية. كانت أضداد الجانجليوزيد GM1 موجودة في المصل مثبتة لتشخيص الاعتلال العصبي الحركي متعدد البؤر المزمن. عولج المريض بدئياً بالبريدنيزولون و لكن ذلك أدى للتدهور أكثر.

تم البدء بإعطاء الجلوبولين المناعي وريدياً (2 جرام/ كيلوجرام من وزن الجسم) كل ثمانية أسابيع مع استجابة بدئية ممتازة بعد خمسة أيام لكن التدهور التدريجي عاد للظهور بعد أربعة أسابيع وعاد للمستويات قبل العلاج عند الأسبوع الثامن. أُثبتت الاستجابة للعلاج عند إعطاء التسريب للمرة الثانية حيث تم تغيير الفواصل بين التسريب إلى ثلاثة أسابيع وتسريب الجلوبولين المناعي الوريدي (بجرعة 0.8جرام/كيلوجرام) مما أدى إلى تحسن مستمر.

(الجدول 17-8): بينات الطبيعة المناعية الذاتية لمتلازمة جيّان ـ باريه

* الارتباط مع العدوى السابقة
* ترسبات الجلوبولين المناعي G ومكون المتممة C1q في الأعصاب ـ يشاهد بالخزعة
* الأضداد المضادة للجانجليوزيد والأضداد المضادة للميالين في المصل
* علاقة الأضداد مع سير المرض الإكلينيكي
* الجلوبولين المناعي G أحادي النسيلة في السائل الدماغي الشوكي
* العلاج الناجح بمبادلة البلازما أو الجلوبولين المناعي الوريدي

15-7-2 الاعتلالات العصبية المحيطية الالتهابية المزمنة:

تختلف هذه الحالات عن متلازمة جيّان ـ باريه بأنها قد تكون ناكسة ومترددة أو أنها قد تأخذ سيراً مترقياً. من غير الشائع وجود تاريخ لمرض سابق. يملك بعض المرضى وليس الكل أضداداً مصلية للجانجليوزيدات (انظر الجدول 17-7). المعالجة بالبريدنيزولون و/أو مبادلة البلازما ناجحة جزئياً في بعض مجموعات المرضى. إن التسريب المنتظم للجلوبولين المناعي الوريدي ناجح في بعض المرضى لكن هناك حاجة لتجارب علاجية قبل الشروع في العلاج الطويل الأمد.

17-5-3 الاعتلالات الجامائية أحادية النسيلة (Monoclonal gammopathies)

وصفت اعتلالات عصبية حسية أو حركية في المصابين باعتلالات جامائية أحادية النسيلة. إن 20٪ من المصابين باعتلالات أعصاب حسية لديهم أضداد أحادية النسيلة للبروتين السكري المرتبط بالميالين (MAG) وهو مكون رئيسي للعصب المحيطي (انظر الجدول 17-6). ظهر أن هذه الأضداد تسبب إزالة الميالين في الحيوانات. العلاج الفعال هو فصادة البلازما مع أو بدون الكبت المناعي. يشاهد اعتلال الأعصاب المحيطي أيضاً في 10٪ من المرضى المصابين بوجود الجلوبولينات البردية في الدم (انظر القسم 11-6-3).

(الحالة 17-6) الذئبة الحمامية المجموعية:

تظاهرت الحالة في امرأة تبلغ من العمر 45 عاماً بتوهان (Disorientation) حاد شديد الوخامة بحيث أنها كانت عاجزة عن ارتداء ملابسها بنفسها. لم يكشف الفحص العصبي أية موجودات شاذة و كانت الاستقصاءات المخبرية الروتينية بما في ذلك فحص البول سوية. أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي وجود ثلاث آفات في الفص الجبهي ذات مظهر وصفي لالتهاب الأوعية و هكذا تم إجراء بحث موسع حول سبب التهاب الأوعية.

تم وضع تشخيص الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) مخبرياً (الجدول C 17-2) أعطيت البريدنيزولون مع تحسن وصفي في حالة المريضة العقلية و خلال أسبوع كانت قادرة على ارتداء ملابسها بنفسها .و بعد عشرة أيام من دخول المستشفى كانت قادرة على الذهاب إلى المنزل. أظهرت الفحوص المصلية بعد تسعة أشهر إيجابية ضعيفة للأضداد مضادة النوى 10/1، مستوى مكون المتممة الثالث 0.77 جرام/لتر، مستوى منخفض لمكون المتممة الرابع 0.14جرام/لتر وارتفاع مستديم لربط الدنا 68٪.

(الجدول 17-2 ج): استقصاءات (الحالة 17-6)

* الأضداد مضادة النوى (ANA)	إيجابية 40/1
* الأضداد مضادة العدلات الهيولية	سلبية
* ربط الدنا	مرتفع، 91٪ (السوي أقل من 30٪)
* أضداد الدنا (الجلوبولين المناعي G)	إيجابي في الشعرورية اللوسيلية *(Crithidia luciliae)* (العيار 120/1)
* الجلوبولين المناعي المصلي G	14.5 جرام/لتر (المدى السوي 6-12)
* مكون المتممة الثالث	0.54جرام/لتر (المدى السوي 0.65-1.25)
* مكون المتممة الرابع	0.03جرام/لتر (المدى السوي 0.2-0.5)

17-6-1 الذئبة الحمامية المجموعية الدماغية:

تتعرض نسبة من مرضى الذئبة الحمامية المجموعية تصل لغاية 60٪ إلى نوبة عصبية في وقت ما (انظر القسم 10-7) يعاني أغلب المرضى من أعراض بسيطة فقط ولكنها متموجة. يحدث التحسن العفوي في بعض المرضى مع الوقت بينما يملك الآخرون تغيرات غير قابلة للعكس. لا يعد الخثار الدماغي من الأمور النادرة ويترافق مع أضداد لعوامل التخثر وللشحمي الفوسفوري. (انظر القسم 16-6).

إن الاكتناف الدماغي تشخيص إكلينيكي، ويمكن أن يكون مظهر التجلي في الذئبة الحمامية المجموعية في مريض غير مشخص كما في (الحالة 17-6) ولكن ذلك غير معتاد. الفحوص المصلية مهمة بالرغم من أنه لا يوجد منها واحد نوعي للذئبة الدماغية. الأضداد للعصبونات ليست نوعية للذئبة الحمامية المجموعية الدماغية. إن فحص السائل الدماغي الشوكي في الذئبة الحمامية المجموعية الدماغية مخيب للآمال، وكذلك فإن قياس مكونات المتممة الثالث والرابع والمركبات المناعية في السائل النخاعي (CSF) غير مساعدة أيضاً.

* قراءات للاستزادة:

Multiple sclerosis

- Giovannoni G, Kieseier B & Hartung HP (1998) Correlating immunological and magnetic resonance imaging markers of disease activity in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64(Suppl 1), S31-6.
- Karussis DM & Abramsky O (1998) Immunomodulating therapeutic approaches for multiple sclerosis. *J. Neurol Sci*. 153, 239-50.
- Lucchinetti CF & Rodriguez M (1997) Controversy surrounding the pathogenesis of multiple sclerosis lesion. *Mayo Clin. Proc*. 72, 605-78.
- Sawcer S & Goodfefiow P (1998) Inheritance of susceptibility to multiple sclerosis. *Curr. Opin. Immunol.* 10, 697-703.
- Stinissen P, Raus J & Zhang J (1997) Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role for auto reactive T lymphocytes and new immuno therapeutic strategies. *Crit. Rev. Immunol*. 17,33-75. Stolp-Smith KA, Carter JL, Rohe DE & Knowland DP 111 (1997) Management of impairment, disability, and handicap due to multiple sclerosis. *Mayo Clin. Proc.* 72,1184-96.
- Storch M & Lassmann H (1997) Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr. Opin. Neurol*. 10, 186-92.
- Young VW, Chabot S, Stuve O & Williams C (1998) Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 51, 682-9.

Myasthenia gravis

- Vincent A (1994) Aetiological factors in developmen of myasthenia gravis. *Adv. Neuroimmunol.* 4,355-71.

General

- Lang B & Vincent A (1996) Autoimmunity to ion channels and other protein in paraneoplastic disorders. *Curr. Opin. Immunol.* 8, 865-71.
- Wokke JH, Morris JH & Donaghy M (1996) Lymphoma, paraproteinaemia and neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 60, 684-9.
- Yu Z & Lennon VA (1999) Mechanism of IVIg therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med.* 340,977-8.

❋ الأسئلة :

1- أي من التالي هو الفحص المختبري المفرد الأكثر فائدة لتشخيص التصلب المتعدد؟

أ ـ مستوى الجلوبولين المناعي G في المصل

ب ـ إيجابية الأضداد المضادة للنوى في المصل

ج ـ نسبة الجلوبولين المناعي G : الألبومين في السائل النخاعي

ب ـ ازدياد تعداد الخلايا في السائل النخاعي

د ـ البأر متساوي التكهرب للسائل النخاعي

2- تشفي المعالجة بالإنترفيرون بيتا التصلب المتعدد:

صحيح / خطأ

3- كم نسبة المرضى المصابين بالوهن العضلي الوبيل الذين لديهم ورم في التوتة؟

أ ـ صفر

ب ـ 100٪

ج ـ 60 ٪

د ـ 90٪

هـ ـ 15٪

4- أي من أشكال المعالجة التالية نافع في معالجة الوهن العضلي الوبيل؟

أ ـ مضادات الكولين إستراز

ب ـ الكبت المناعي

ج ـ مبادلة البلازما

د ـ استئصال التوتة

هـ ـ ڤيتامين B12

5- تشاهد أضداد الجانجليوزيد GD1 في 100٪ من مرضى متلازمة جيّان ـ باريه:

صحيح / خطأ

6- الجلوبولين المناعي الوريدي هو المعالجة المختارة لمرضى متلازمة جيّان ـ باريه الوخيمة الباكرة:

صحيح / خطأ

7- جميع المرضى الذين لديهم بارا بروتينيات في المصل لديهم اعتلال عصبي محيطي إكلينيكي:

صحيح / خطأ

8- أي من الاستقصاءات التالية مفيدة في الذئبة الحمامية المجموعية الدماغية؟

أ ـ الأضداد مضادة النوى

ب ـ الأضداد مضادة العصبونات

ج ـ مستوى مكون المتممة الثالث في المصل

د ـ مستوى مكون المتممة الثالث في السائل النخاعي

هـ ـ مستويات المركب المناعي في السائل النخاعي

الفصل الثامن عشر

الحَمْل

Pregnancy

18-1 مقدمة:

في الحمل تكون نصف مستضدات الزرع الجنينية من منشأ أبوي، وفي الأنواع المتوالدة (مثل الإنسان) فإنها تختلف عن تلك الخاصة بالأم. لذلك تحمل الأم جنيناً مختلف التوافق. وبرغم ذلك، فإنه لا يتم رفضه عادة. يناقش هذا الفصل الخلاف المتعلق حول كون ذلك ناجماً عن عملية تعرف فعال تسمح بالانغراس أو عن آليات حامية أو عن كلاهما. كذلك تمت تغطية موضوع التحصين ضد العدوى وكذلك اضطرابات الحمل ذاته.

18-2 الآليات المناعية للانغراس والحمل:

يمكن اعتبار الآليات المكتنفة في عملية الانغراس والصيانة للجنين والمشيمة ضمن ثلاث مجموعات:

1- دور الرحم

2- دور المشيمة

3- الآليات الأمومية

من المحتمل اكتناف العديد من الآليات، ولذلك فإن فشل إحداها لا يعرض هذه العملية الهامة للخطر.

18-2-1 دور الرحم:

لا يعد الرحم مقراً مميزاً (Privileged) من الناحية المناعية، فهو جيد التوعية وذو نزح لمفي جيد ويمكن أن يرفض النسج الغريبة. تشاهد الخلايا اللمفانية في الرحم الصحيح وعنق الرحم؛ تحتوي بعض هذه الخلايا الجلوبولينات المناعية A، G وM، ويزداد عددها بوجود عدوى موضعية وعقم غير مفسر. تشاهد تركيزات مرتفعة من اللمفاويات +CD4 والبلاعم في السوائل المهبلية في حالات الإصابة بڤيروس العوز المناعي البشري (HIV) . كما يمكن كشف الجلوبولينات المناعية

الحرة وخاصة الجلوبولين المناعي A والجلوبولين المناعي A الإفرازي أيضاً في السبيل التناسلي وخاصة بوجود الأمراض المنتقلة بالجنس. لذلك فإن الرحم مزود بشكل جيد بالمكونات المناعية.

يتكون 75٪ من الساقط (Decidua) الرحمي من خلايا مناعية هي البلاعم 20٪ اللمفاويات (10٪ ـ الخلايا التائية بشكل رئيسي) واللمفاويات الحبيبية الضخمة 45٪؛ أما الـ 25٪ الباقية فهي خلايا سدوية. إن اللمفاويات الحبيبية الضخمة (Large granular lymphocytes;LGL) في الساقط (Decidua)، والتي تلون بشكل لماع مع أضداد CD56 ولكن ليس مع أضداد CD16، تشاهد في الرحم فقط وقد تسيطر على الأرومة الغاذية (Trophoplast)الغازية في الحمل. إن وجود أعداد متزايدة من الخلايا الفاتكة الطبيعية +CD56، +CD16 في النسيج البطاني الرحمي في المريضات المصابات بالإجهاضات الراجعة يدعم هذه النظرة. إن الخلايا الحبيبية الضخمة -CD3، +CD56، -CD16 هذه الموجودة في الساقط السوي حساسة للبروجسترون و قد تكتنف أيضاً في انسلاخ الساقط الطمثي وكذلك الانغراس.

إن مستقبلات الخلايا التائية (TcRs) (انظر القسم 1-2-3) على الخلايا التائية في الساقط هي من كلا النمطين ألفا/بيتا التي من الممكن أن تكون محصنة، وجاما/دلتا التي ترتبط مع مناعة المخاطية وربما هي مسببة للإجهاض.

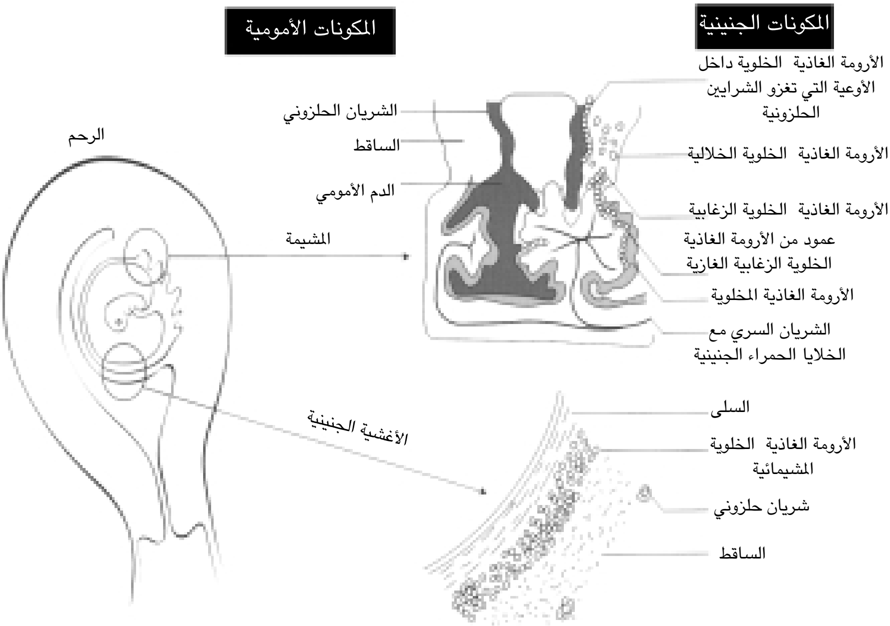
18-2-2 دور المشيمة:

تمت دراسة دور المشيمة (Placenta) كحاجز مناعي بشكل مفصل. يكون الدم الأمومي هنا بتماس مباشر مع الأرومة الغاذية (الشكل 18-1) وهو معرض لذلك لمختلف مستضدات الأرومة الغاذية . إن نواتج الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي النمطي (المكتنفة في السمية الخلوية للخلايا التائية) لا يتم كشفها على خلايا الأرومة الغاذية التي تغزو الساقط الأمومي، وتحل محل البطانة الوعائية (الشكل 18-1) وعلى كل حال، هناك نواتج الصنف الأول من مركب

التوافق النسيجي الرئيسي التي تكون مختلفة عن نواتج جينات مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) A، B و C ولذلك تفشل في تحريض استجابات الخلية التائية السامة للخلايا النمطية؛ هذه الجزيئات ثابتة، أصغر في الحجم وتشبه نواتج سليفات الصنف الأول. تعرف نواتج مركب التوافق النسيجي الرئيسي هذه بمستضد الكريات البيض البشرية (G هلا – G) وهي فريدة للأرومة الغاذية الغازية (Invasive trophoblast) الباكرة. لا تعرف علاقة هذه المستضدات ببقيا المشيمة والجنين، لأنها مقيدة للأرومة الغاذية التي تغزو الساقط، يظن بأن مستضدات هلا– G هذه تحمي الأرومة الغاذية من البلاعم واللمفاويات المحببة الضخمة التي تقتل بشكل تفضيلي الخلايا التي لا تحمل الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي النمطي. لا يوجد هناك تعبير للصنف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي في أي أرومة غاذية في الإنسان.

في الحمل، يعتقد بأن الجملة المناعية الأمومية يتم حرفها بعيداً عن الاستجابات الالتهابية من نمط الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) التي من المحتمل أن تؤذي الجنين بإطلاق السيتوكينات نمط الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) مثل الإنترلوكين 4 والإنترلوكين 10 من المشيمة (الشكل 18-2).

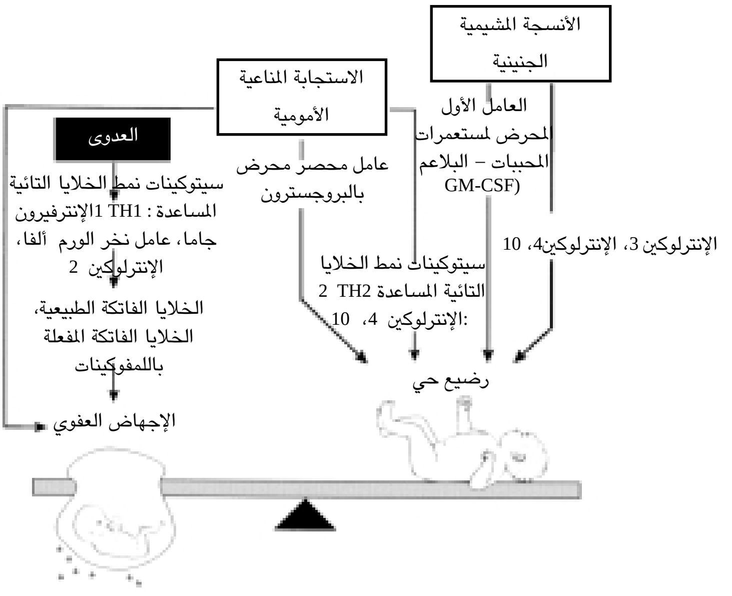
من المشاهدات الداعمة لذلك ما لوحظ في الفئران من أن السيتوكينات الالتهابية المرتبطة مع خلايا التائية المساعدة 1 (TH1) مؤذية للحمل. يتم تنظيم جينات عامل نخر الورم ألفا والانترفيرون جاما بشكل صاعد في المشيمة في الفئران المعرضة للإجهاض. وعلى كل حال فإن حقن الإنترلوكين 10 يقي من موت الجنين. إن التقارير الماثلة من نساء مصابات بتاريخ راجع لفقد الأجنة تمهيدية، لكن ازدياد إنتاج سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) في هؤلاء النسوة يوحي بأهمية سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) للحمل الناجح. تكتنف عوامل أخرى أيضاً في هذه العملية الهامة (الشكل 18-2) بالرغم من عدم وضوح ما الذي يحرف التوازن لصالح استجابة الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) لتمكين الحمل الناجح.



(الشكل 18-1): علاقات المشيمة

18-2-3 الآليات الأمومية:

تم توجيه التأكيد حالياً على عوامل موضعية غير نوعية لحفظ الحمل (انظر الشكل 18-2) إن كبت الاستجابات المناعية الأمومية النوعية لمستضدات جينية أبوية سوف يكون توضيحاً مناسباً لبقيا الجنين. هناك القليل من البينات لدعم ذلك. يوحي وجود هلا – G غير نوعي واللمفاويات المحببة الضخمة الساقطية غير النوعية أن الحفظ الموضعي للجنين أقل نوعية من مناعة الزرع النمطية.



(الشكل 18-2): سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) مهمة لاستمرارية الحمل

18-3 الحمل والعدوى الأمومية:

يترافق الحمل البشري مع ازدياد اختطار العدوى. إن عداوى الملاريا، المقوسات أو المتفطرات (التدرن والجذام) شائعة بشكل خاص في الدول النامية حيث قد يكون سوء التغذية عاملاً رئيسياً. من النادر حدوث العدوى الأمومية في الدول المتطورة لكن (الحالة 18-1) تبين الاختطار، حيث تكون الليسترية، المقوسات (Toxoplasmosis)، وڤيروس العوز المناعي البشري هي العداوى الأكثر شيوعاً. تنصح النساء الحوامل بتجنب مشتقات الألبان غير المبسترة ويجب على جميع النساء فحص حالة التمنيع لديهن قبل الحمل للعداوى الڤيروسية الشائعة (خاصة الحصبة الألمانية، الحصبة وشلل الأطفال) وتجنب التعرض للحماق إذا لم تكن ممنعة.

يوحي ازدياد اختطار العداوى الڤيروسية والجرثومية داخل الخلوية بوجود فعالية خلوية منقوصة للخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) ضد العوامل الممرضة خلال الحمل. إذا كانت الاقتراحات الحديثة بأن سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) هامة لاستمرارية الحمل (انظر الشكل 18-2)، فإن الانحراف بعيداً عن الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) متوافق مع ازدياد اختطار العدوى الأمومية بسبب الجراثيم داخل الخلوية. سيناقش الاختطار الأشد وخامة بالنسبة للجنين لاحقاً.

(الحالة 18-1) عدوى الوالدة بالليسترية:

كانت خطة هذه المرأة في حملها الأول والبالغة من العمر 22 عاماً أن تبقى في مزرعتها الصغيرة في فرنسا في الأشهر الثلاثة الأخيرة من حملها. كانت المريضة بصحة جيدة بعد تعافيها من المرض الصباحي (Morning sickness) خلال الأسابيع الأربعة الأولى من الحمل. في فرنسا كانت تتناول حليباً طازجاً غير مبستر وجبناً منزلي التحضير لمدة ثلاثة أسابيع عندما أصيبت بالحمى، القيء والإسهال الذي تلاه حدوث الصداع، الآلام العضلية وألم أسفل الظهر الذي استمر لمدة خمسة أيام. بعد أربعة أسابيع وفي الأسبوع الثامن والعشرين من الحمل تطور لديها مخاض مبتسر وولدت طفلاً مليصاً (Still-born) مصاباً باليرقان في الأسبوع الثامن والثلاثين. بعد تشريح الطفل كان هناك بينات على التهاب الكبد، التهاب الرئة التقيحي، التهاب الملتحمة والتهاب السحايا. أمكن زرع الليسترية المستوحدة (*Listeria monocytogenes*) من أماكن عديدة ووضع تشخيص عدوى الوليد القاتلة بالليسترية وحيدة النواة.

لم يفد قياس الأضداد لدى الأم والطفل، كان الكائن الحي حساساً للأمبيسيلين والجنتاميسين وحيث لم يعد هناك اختطاراً ماسخاً (انتهاء الحمل) فقد أعطيت الأم برنامجاً علاجياً لمدة أربعة أسابيع من كلا المضادين في حال كون الكائن الحي قد انحجز بشكل صامت في الأنسجة الحبيبية العميقة.

18-4 تحصين الجنين والوليد ضد العدوى:

إن الجنين والوليد مؤهبان لكل من العداوى الجرثومية والڤيروسية بالنقل عبر

المشيمة وخلال الولادة المهبلية. تعتمد مدى وطبيعة العدوى على النضوج المناعي للجنين وقت العدوى وهذا بدوره يعتمد على العمر الحملي للجنين (الجدول 18-1).

18-4-1 التطور الخلوي للجنين:

يصبح الجنين، بشكل جزئي، مؤهلاً مناعياً باكراً في الحياة داخل الرحم (الجدول 18-1) وعلى سبيل المثال، فإن العدوى داخل الرحم بڤيروس الحصبة الألمانية يحرض إنتاج الأضداد الجنينية من نوع الجلوبولين المناعي M بشكل باكر كالأسبوع الحادي عشر. وعلى كل حال، فإن تطور الخلايا التائية بطيء وقد يسهم هذا في الاستعداد الخاص لدى الجنين للڤيروسات وللجراثيم داخل الخلوية. بالرغم من إمكان كشف الخلايا التائية بشكل باكر في الحياة الحملية، وأن طاقتها الوظيفية تتطور بشكل متأخر فإنها تظل ناقصة العدد عند الولادة ولكنها تأخذ بالازدياد مبكراً أثناء الحياة لتصل إلى المستوى النمطي لدى البالغ في الشهرين الأوليين. بالرغم من أن الخلايا +CD4 تكون مرتفعة العدد وإنتاج الإنترلوكين 2 سوياً عند الولادة، فإن إنتاج الإنترفيرون جاما وسيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 2 منخفض، كما أن وظيفة الخلايا التائية السامة للخلايا تعادل ثلث وظيفتها عند البالغ فقط. تكون فعالية الخلايا الفاتكة الطبيعية معادلة لـ 50٪ من مستويات البالغ أيضاً. قد تسهم هذه الموجودات في وخامة العداوى عند الوليد بڤيروس الهربس البسيط، الڤيروس مضخم الخلايا، الليسترية (كما في الحالة 18-1) والمقوسات. يتم حفظ الجنين من العداوى الجرثومية بواسطة النقل الفعال للجلوبولين المناعي G الأمومي عبر المشيمة (انظر في الأسفل). ولحسن الحظ فإن الكريات البيضاء العدلة والبلاعم تكون مؤهلة بشكل تام وغزيرة في الدوران خلال أيام قليلة من الولادة.

يتم قتل الليسترية (جرثوم مخير داخل خلوي) بواسطة الخلايا التائية السامة للخلايا +CD8 التي تتعرف على مستضد الليسترية في سياق مستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي على سطح الخلايا المنسجة أو الكبدية العدوائية. إن إفراز عامل نخر الورم حاسم أيضاً لأن غياب مستقبلات عامل نخر الورم من خلايا الثوي في النماذج الفأرية (الضربة القاضية لمستقبلات

عامل نخر الورم الفأرية) تتسبب في عدوى ساحقة. في حال نقص الخلايا التائية السامة للخلايا وإنتاج سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1 (TH1) يكون الجنين أكثر استعداداً من الوالدة كما مر في (الحالة 18-1).

قد يحدث الانتقال العمودي لفيروس العوز المناعي البشري عبر المشيمة وأكثر شيوعاً خلال الولادة المهبلية أو بعد الولادة عبر حليب الثدي (انظر الأسفل). يعتمد التشخيص في الوليد على كشف الحمض النووي (بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز) أو المستضد الفيروسي (بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم ELISA) ويجب فحص الأم أيضاً (انظر القسم 3-5-3).

18-4-2 النقل المشيمي للجلوبولين المناعي G:

يتم نقل الجلوبولين المناعي G بواسطة مستقبلات نوعية على الأرومة الغاذية للناحية Fc على الجلوبولين المناعي G. يبدأ النقل حوالي الأسبوع الثاني عشر لكن أغلب الجلوبولين المناعي الأمومي يتم نقله بعد 32 أسبوعاً من الحياة داخل الرحم. لذلك فإن الرضَّع شديدي الابتسار ينقصهم الجلوبولين المناعي الأمومي الجائل عند الولادة ويكونون معرضين للعدوى (الشكل 18-3) يملك الرضع ذوي النمو الجنيني الناقص مستويات منخفضة أيضاً من الجلوبولين المناعي G عند الولادة بسبب ضعف النقل عبر المشيمة. وُجد أن تسريب الجلوبولين المناعي وريدياً (0.5 جرام/كيلوجرام/أسبوعياً) ينقص العداوى المتأخرة الحدوث (مثل تلك في الحالة 18-2) في دراسات محكومة بالغُفل في الولايات المتحدة الأمريكية. يملك الرضع شديد وانخفاض وزن الولادة (أقل من 1.5 كيلوجرام) انتشاراً كبيراً (حتى 20). للعداوى المتأخرة الحدوث المتعلقة بالإجراءات الغازية، مع نسبة وفيات مرتبطة بالعدوى بحوالي 5-10٪. مثل هذه العداوى جرثومية (بما في ذلك المكورات العنقودية، المكورات المعوية،الكليبسلة والزوائف Pseudomonas) وبشكل ملحوظ العداوى التي تلعب الأضداد فيها دوراً حافظاً مهماً. لا يستعمل الجلوبولين المناعي الوريدي بشكل روتيني في المملكة المتحدة لأن معدل العداوى الوخيمة المتأخرة الحدوث أقل من 1٪، ومن المحتمل أن هذا ناجم عن تجنب الإجراءات الغازية طالما كان ذلك ممكناً.

(الجدول 18-1): تطور الاستجابة المناعية في الجنين

العمر الحملي (أسابيع)	التطور المناعي
4	مركز دموي مع البلاعم في الكيس المحي
6	كشف تخليق المتممة
6	وجود الخلايا الفاتكة الطبيعية في الكبد
7-6	تتطور ظهارية التوتة
7	اللمفاويات والبلاعم في الدم
9-7	اللمفاويات في التوتة : CD3+,4+,8+,TcR+
11	جلوبولين المصل المناعي M قابل للكشف في العداوى مثل: الحصبة الألمانية
	الاستجابة المحدثة للتفتل للخلايا التوتية
	البيضاء العدلة في الدم
14-12	الخلايا البائية في نقي العظم
13	الاستجابة المحدثة للتفتل للمفاويات المحيطية
14	الجلوبولين المناعي Gالداخلي المنشأ في المصل ـ في العداوى فقط
17	يمكن كشف الفعالية الخيفية
20	الخلايا البائية: العدد سوي لكنها غير ناضجة أي CD5+
تمام الحمل	الأضداد: الجلوبولين المناعي للمستضدات البروتينية وليس للكربوهيدراتية.
	المتممة: نمطي 90٪، بديل 60٪ من مستويات البالغ
	المكون الثامن والتاسع فقط 20٪ من مستويات البالغ
	الخلايا التائية: أعداد أكبر من مستويات البالغ لكن غير ناضجة
	السيتوكينات: إنتاج الإنترلوكين 2 سوي
	الإنترفيرون جاما فقط 20٪ من مستويات البالغ
	سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) منخفضة جداً
	فعالية الخلايا الفاتكة الطبيعية فقط 50٪ من مستويات البالغ

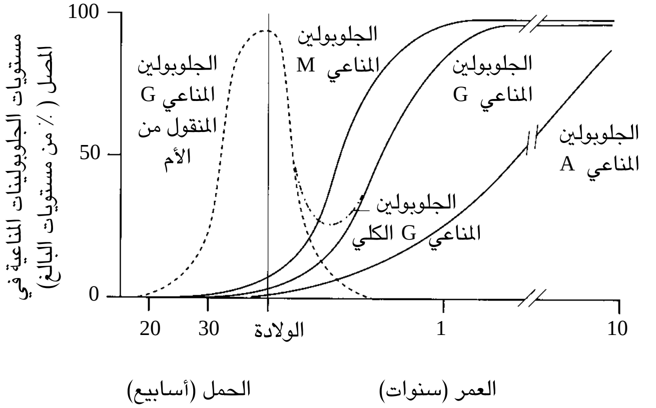
(الحالة 18-2): نقص جاما جلوبولين الدم في الخداج
(Hypogammaglobulinemia in prematurity):

تمت ولادة رضيعة سوية بإجراء عملية قيصرية في الأسبوع الثلاثين من الحمل لأن والدتها البالغة من العمر 35 عاماً أصيبت بمقدمات ارتعاج وخيم (Severe pre-eclampsia) كان وزن الرضيعة (0.75 كيلوجرام) ولم يكن لديها شذوذات خلقية واضحة وقد استقر التنفس لديها بسرعة. وبسبب صغر سنها الحملي تم قياس الجلوبولين المناعي في دم الحبل السري ومشعر الليسيتين/السفينجوميلين في السائل السلوي. كان عمرها الحملي في الواقع 26 أسبوعاً. كان مستوى الجلوبولين المناعي في المصل 0.1 جرام/لتر (المجال السوي عند الولادة معادل لمستواه في الأم أي: 7.2-19 جرام/لتر). تم وضع تشخيص عوز جاما جلوبولين الدم في الخداج.

أعطيت الرضيعة الدعم التغذوي وتم وضع قثطار داخل الأوعية للتمكين من أخذ عينات الدم. في اليوم العاشر تطور توقف التنفس لدى الطفلة، بطء القلب وانتفاخ البطن. أظهرت الاستقصاءات زيادة العدلات وارتفاع البروتين التفاعلي C ولدى زرع الدم نمت المكورات العنقودية الذهبية. تم البدء بالعلاج بالمضادات الحيوية وريدياً لعلاج عدوى المكورات العنقودية لدى الوليد وتعافت المريضة بشكل جيد ثم أخرجت من المستشفى بعد ثمانية أسابيع (عوضاً عن اليوم الرابع عشر كما كان مؤملاً).

في الرضيع المولود بتمام الحمل (Full-term) يكون مستوى الجلوبولين المناعي G في المصل في الوليد معادلاً لنظيره في الوالدة بسبب انتقال الجلوبولين المناعي G الأمومي. وعلى كل حال هناك تخليق فعال بسيط للجلوبولين المناعي الوليدي G أو A في تلك المرحلة. والنتيجة هبوط في مستوى الجلوبولين المناعي G بسبب تقويض الجلوبولين المناعي G الأمومي. إن العمر النصفي للجلوبولين المناعي G: 3-4 أسبوع والفترة بين الشهر الثالث والسادس هي فترة من عوز الجلوبولينات المناعية النسبي (الغور الفيزيولوجي Physiological trough). يرتبط ذلك مع ازدياد تعبير لجين الـ CD40 على الخلايا البائية التي تكون منخفضة بدئياً عند الولادة. وأكثر من ذلك فإن عدم نضج الخلايا البائية عند الولادة أي طبيعتها الـ +CD5 قد تتسبب في إنتاج أضداد ذات ألفة منخفضة. إن نضج إنتاج الأضداد بما في ذلك تحويل النمط الإسوي إلى الجلوبولين المناعي G و A وكذلك

إلى الألفة المرتفعة يعتمد على التآثر بين لجين الـ CD40 والخلايا البائية (انظر الفصل الأول). ويتم ذلك في الشهر الثاني من العمر عندما يبدأ التمنيع الروتيني بالمستضدات البروتينية. يرتفع مستوى الجلوبولين المناعي G المصلي ليصل المستويات السوية في عمر السنتين (انظر الشكل 18-3) عندما يبدأ إنتاج الأضداد للمستضدات الكاربوهيدراتية أيضاً. ليس هناك حاجة لإعاضة الجلوبولينات المناعية في الغور الفيزيولوجي ما لم يعاني الطفل من عداوى راجعة وخيمة تعذرت الوقاية منها بالمضادات الحيوية الاتقائية (انظر القسم 3-2-2).



(الشكل 18-3): مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية والعمر. يختفي أغلب الجلوبولين المناعي G المنقول من الأم في سن ستة أشهر. حالما يخلّق الوليد الجلوبولين المناعي G بشكل فعال، يرتفع المستوى ببطء لكن يشاهد غور فيزيولوجي للجلوبولين المناعي G بشكل نمطي بين الشهر الثالث والسادس

3-4-18 القيمة المناعية للإرضاع الثديي:

توطدت الخــواص المضــادة للعــدوائيــة (Anti-infective properties) في الإرضاع الثديي منذ سنوات عديدة. هناك مجموعة كبيرة من العوامل في الحليب الثـديي التـي تسـاعـد في إنقـاص حـدوث العـداوى في الـوليـد (الجـدول 18-2) إن الجلوبولين المناعي الرئيسي في اللبأ (Colostrum) والحليب الثديي البشـري هو الجلوبولين المناعي A الإفرازي المقاوم للتأثير الحال للبروتين لإنزيمات معي الوليد. يتضمن الدور الواقي للجلوبولين المناعي A استعدال الڤيروس، الفعالية القاتلة للجراثيم، تكدس المستضدات والوقاية من الالتصاق الجرثومي على الخلايا الظهارية. ليس هناك بينات على إمكانية امتصاص كميات معتدة من هذه الأضداد من قبل معي الوليد البشري و أنها تمنح تحصيناً مجموعياً.

الخلايا في الحليب مهمة في البلعمة (Phagocytosis)، وقدرتها البلعمية معادلة لقدرة العدلات الدموية. هناك بينات على أن التحصين يتم توفيره من قبل البلاعم في الحليب الثديي. إن الالتهاب المعوي القولوني الناخر ينجم عن الاختراق الجرثومي للمعي ويحدث في الرضع ذوي الوسائل الدفاعية الموضعية الضعيفة. الحالة ليست شائعة نسبياً في الرضع المعتمدين على الحليب الثديي.

توجد اللمفاويات المؤهلة مناعياً في الحليب البشري وبالرغم من عدم وجود بينات على أنها تتفاعل ضد الوليد بشكل مؤذ فإن خلايا الـ +CD4 سوف تحمل ڤيروس العوز المناعي البشري في الأم إيجابية ڤيروس العوز المناعي البشري. ولقد أثبت انتقال الڤيروس من الأم إلى رضيعها بهذه الطريقة. لذلك لا يشجع الإرضاع الثديي في الأمهات إيجابيات ڤيروس العوز المناعي البشري في البلدان المتقدمة، بالرغم من أن ذلك غير مناسب في المناطق التي يتفشى فيها سوء التغذية. إن تأثير التعقيم مهم مع استحداث بنوك الحليب البشري (للحفظ الآمن). يُنقص تجميد الحليب عدد الخلايا العيوشة بينما يدمر التعقيم بالموصدة (Autoclave) والبسترة (Pasteurization) بعض الأضداد وكذلك بعض الخلايا بالرغم من أن الخواص التغذوية لا تتأثر بهذه العمليات.

(الجدول 18-2): العوامل المحصنة في الحليب الثديي

* الجلوبولين المناعي A- الجلوبولين المناعي A الإفـرازي بشكل رئيسي الذي يقـاوم الهضم في معي الجنين. تتضمن هذه الأضداد ضد الجراثيم والڤيروسات. * الخلايا ـ البلاعم، الكريات البيضاء مفصصة النوى، اللمفاويات * قد تكون مكونات المتممة مكتنفة في الطهاية بالسبيل البديل * العامل المضاد للعنقوديات يثبط نمو العنقوديات * يمكن للجسيمات الحالة أن تهاجم جدران الخلية الجرثومية * اللاكتوبيروكسيداز (Lactoperoxidase) ـ عامل مضاد للعقديات * يثبط اللاكتوفيرين نمو الجراثيم

18-5 اضطرابات الحمل:

هناك بعض الاضطرابات الخاصة بالحمل ذاته مثل: الإجهاضات الراجعة، مقدمة الارتعاج أو التمنيع الخيفي. قد تسبب أمراض أخرى غير مقيدة بالحمل تأثيرات شديدة على المرأة الحامل ورضيعها.

(الحالة 18-3) الإجهاض الراجع العفوي
(Recurrent spontaneous abortion):

الأول ولذلك طلبت استشارة أخصائي التوليد. لم تكن هناك قصة لعداو في الحمول السابقة. لم يتم فحص النواتج الجنينية لكن لم يكن هناك تاريخ عائلية للمرض الجيني أو الفقد الجنيني الراجع في الأقرباء اللصيقين من الإناث. كانت المريضة بصحة جيدة تماماً لكنها كانت قلقة وكذلك زوجها. لم يكن لديها أي طفح، التهاب مفصلي أو تكدم واضح وبدا الرحم والعنق لديها بحالة سوية.

كانت اختبارات الدم سلبية لأضداد الكارديوليبين والعيارات المرتفعة من أضداد الجلوبولين المناعي G ضد العدلات، كما كان قياس البروتين التفاعلي Cسوياً. أفيدت المريضة بعدم وجود سبب مستبطن للإجهاضات الراجعة وأن فرصة حدوث حمل ناجح كانت 30٪. وولدت رضيعة حية معافاة بعد أحد عشر شهراً.

18-5-1 الإجهاضات الراجعة:

يحدث الإجهاض العفوي في حوالي 20٪ من جميع حالات الحمل، وتفقد ثلثي الأجنة حتى قبل أن تشعر المرأة بأنها حامل. هناك العديد من العوامل التي تسبب الإجهاض وتتضمن: العداوى، العيوب الخِلقية، الشذوذات الصماوية والحالات المناعية الذاتية مثل: الذئبة الحمامية المجموعية (انظر القسم 10-7) ومتلازمة مضاد الشحمي الفوسفوري (انظر القسم 16-6-1). 10٪ فقط من النساء لديهن سبب مناعي لمثل حالات الإجهاض هذه. والدور الأكثر أهمية لمختبر المناعيات هو نفي وجود الذئبة الحمامية المجموعية (انظر حالة 18-4 أدناه) ومتلازمة مضاد الشحمي الفوسفوري (انظر الحالة 16-6).

أصبح دور الأضداد مضادة الكارديوليبين ومضادة الشحمي الفوسفوري في الإجهاضات الراجعة أكثر وضوحاً في السنوات الأخيرة، بالرغم من بقاء قدر واف من التشوش بشأنهما. يتراوح الحدوث الكلي لأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري من الجلوبولين المناعي G و M في النساء الصحيحات من 2-7٪ إن أضداد الجلوبولين المناعي G ذات العيار المرتفع فقط هي التي ترتبط مع فقد الأجنة الراجع. بما أن 85٪ من النساء اللواتي لديهن هذه الأضداد سيكون الحمل لديهن سوياً فإن تقصي النساء قبل الحمل سوف لن يكون مجزياً مقابل الكلفة المادية. وعلى كل حال فإن اللواتي يتظاهرن باثنين أو أكثر من الإجهاضات العفوية ويشاهد لديهن عيار مرتفع من أضداد الجلوبولين المناعي G هن ذوات الاختطار الأكبر لمزيد من الفقد الجنيني، ولذلك تعالج هؤلاء النسوة بالأسبيرين وجرعة منخفضة من الهيبارين في الحمل ويُحتفظ بالستيرويدات لمن لديهن بينات الإصابة بالذئبة الحمامية المجموعية. إن دور الجلوبولين المناعي لازال بحاجة إلى إثبات بالتجارب العشوائية ذات الشاهد. أظهرت تجارب إكلينيكية متعددة وتحليلات تالية (Meta-analysis) حديثة للعلاج المناعي أي تمنيع المرأة بلمفاويات شريكها (في محاولة لكبت المناعة المتوسطة خلوياً (مستقبلات الخلايا التائية المساعدة 1 [TH1])) أن مثل هذه المعالجة غير ناجحة في أكثر من 90٪ من النساء المصابات بالإجهاضات الراجعة.

(الحالة 18-4) الذئبة الحمامية المجموعية
(Systemic lupus erythematosus: SLE):

شخصت إصابة فتاة تبلغ من العمر 19 عاماً بالذئبة الحمامية المجموعية (وذلك قبل خمسة عشر شهراً) بعد تجليها بالتهاب مفصلي في يديها، طفح (التزرق الشبكي Livido reticularis) على ساعديها وتكدم عفوي ملحوظ. كان عيار الأضداد مضادة النوى لديها 320/1، المكون الثالث للمتممة 450 مليجرام/لتر، المكون الرابع 70 مليجرام/لتر وتعداد الصفيحات $54 \times (10)^9$/لتر ذاك الوقت. كانت وظيفة الكلية سوية ولكن كان لديها عيارات منخفضة من أضداد الشحمي الفوسفوري ومضاد التخثر الذئبي بالرغم من عدم وجود أضداد للدنا مزدوج الطاق عند التجلي. استشارت أخصائي التوليد في الأسبوع السادس عشر بسبب حمل غير متوقع بينما كانت في هدأة المرض وقيد المعالجة بجرعة 5 مليجرام من البريدنيزولون يومياً وأبلغت بوجود صعوبات محتملة لتكوين عائلة.

تمت متابعة المريضة كل أسبوعين أثناء الحمل لمراقبة فعالية مرضها: تعداد الدم الكامل المنتظم، مع إجراء قياسات المكونات الثالث والرابع للمتممة، الكرياتينين، مضاد الكارديوليبين، أضداد الدنا مزدوج الطاق بالإضافة إلى فحص البول ومراقبة ضغط الدم. لم تتغير هذه الفحوص أثناء الحمل وتمت ولادة طفل ذكر حي سوي بالعملية القيصرية في الأسبوع 38 للحمل بسبب انخفاض تعداد الصفيحات. في فترة النفاس تعرضت لسورة من الالتهاب المفصلي والطفح لمدة ستة أسابيع بدون حدوث بيلة بروتينية أو ازدياد كرياتينين المصل أو أضداد الدنا. كما بقي الطفل بصحة جيدة.

18-5-2 نتيجة الحمل في الذئبة الحمامية المجموعية:

الذئبة الحمامية المجموعية (انظر القسم 10-7 و 10-6) هو مرض يصيب النساء الشابات بشكل سائد واللواتي قد يجدن الرغبة لإنجاب الأطفال. لا توجد بينات على أن النساء المصابات بالذئبة هن ضعيفات الخصوبة بالرغم من وجود ازدياد الفقد الجنيني بلا شك (الإجهاض والإملاص Stillbirth). إن معدل الحمل الناجح في المصابات بالذئبة الحمامية المجموعية 70٪ بالرغم من أن 10-5٪ من النساء ذات الأضداد Ro سوف يحصلن على طفل مصاب بإحصار قلبي خلقي.

ارتبط الفقد الجنيني مع وجود الأضداد مضادة الشحمي الفوسفوري و/أو مضاد التخثر الذئبي وهي أضداد لعامل التخثر العاشر المفعّل (انظر القسم 16-6-2). تعالج المريضات حاملات هذه الأضداد بجرعات منخفضة من الأسبيرين لإنقاص تكدس الصفيحات. بالرغم من أن الجرعات العالية من الجلوبولين المناعي الوريدي قد تستعمل أحياناً لإنقاص مستويات الأضداد الذاتية بشكل اتقائي خلال الحمل في النساء غير المصابات بالذئبة. قد يُفاقم ذلك الداء في المصابات بالذئبة الحمامية المجموعية . في النساء اللواتي تتظاهر الذئبة لديهن أثناء الحمل فإن كلا الأم و الجنين في ازدياد كبير لاختطار الوفاة.

قد يؤثر العلاج الدوائي على الجنين بشكل باكر جداً في الحمل ويفضل تجنب الأزاثيوبرين في الحمل.

المرض	التأثير على الأم	التأثير على الجنين
قلة الصفيحات مجهولة السبب	ـ خطر النزف أثناء المخاض ـ يحدث النكس في 30٪ خلال الحمل	* ↑ اختطار الإجهاض العفوي * قلة الصفيحات في الجنين 70٪ إذا كانت لدى الأم أقل من 100 ألف/مم3
فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي	ـ السورة في الحمل	* ↑ حدوث الإملاص 10-20 ٪ بسبب نقص الأكسجين
فقر الدم الوبيل	لا شيء	* فقر الدم الضخم الأرومات إذا أُرضع من الثدي بسبب وجود أضداد العامل الداخلي في الحليب
الوهن العضلي الوبيل	غير متوقع	* الوهن العضلي العابر في 10٪ من الرضع
داء جريفز	لاشيء، إذا كانت تتناول العلاج	* التسمم الدرقي الوليدي العابر (نادر) * الرضيع الصغير (شائع)
الداء السكري	متباين	* ↑ وزن الولادة * حدوث التشوهات الخلقية * الداء السكري العابر نادر جداً

(الشكل 18-4): تأثير الأمراض الروماتزمية على الحمل

18-5-3 الأمراض الروماتزمية الأخرى في الحمل:

إن بعض النساء المصابات بأمراض غير مرتبطة بالحمل قد يحملن وهن يحتجن للإشراف الطبي الوثيق (الشكل 18-4). من ناحية أخرى، فإن التغيرات الفيزيولوجية التي تحدث أثناء الحمل قد تغير بشكل معتد المرض الأولي. وعلى سبيل المثال، فإن ارتفاع مستويات الستيرويدات والهرمونات الأخرى خلال الحمل قد يكون لها تأثير مفيد في التهاب المفصل الروماتويدي. وعلى كل حال فإن المصابات بالتهاب المفصل الروماتويدي يتعرضن لسورة من الالتهاب المفصلي بعد الولادة بسبب نقص مستويات الستيرويد المرتفعة. إن بعض الأمراض (مثل: التصلب المجموعي) قد يسوء أثناء الحمل.

قد يتأثر الجنين بأضداد الجلوبولين المناعي G الجائلة التي تعبر المشيمة. وأيضاً بالإجراءات العلاجية اللازمة لكبت المرض الأمومي (الشكل 18-4) كما في الذئبة الحمامية المجموعية. يجب تجنب الأزاثيوبرين.

18-5-4 مقدمة الارتعاج (Pre-eclampsia):

مقدمة الارتعاج حالة تتميز بفرط الضغط (Hypertension)، والبيلة البروتينية(Proteinuria) والوذمة (Edema) أثناء الحمل. السبب غير معروف. إن غزو الأرومة الغاذية (Trophoblast) الناقص وشذوذات الشرايين الحلزونية تسبب بدء الإقفار المشيمي مسببة فرط الضغط لدى الأم وخلل وظيفة الكلية ونقص أكسجة الجنين. تقترح الدراسات أن الإنتاج المزداد من الإنترلوكين 2 وعامل نخر الورم (سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة 1[TH1]) (انظر الفصل 18-2) الأمومي و/أو المشيمي تتسبب في أو أنها تنجم عن اضطراب توعية المشيمة. مقدمة الارتعاج أكثر شيوعاً في الخروس (الحامل لأول مرة: Primipara). إن النساء المتحسسات للمستضدات البشرية (بما في ذلك هلا) بسبب نقل دم أو حمول سابقة لديهن حدوث أقل لما قبل الارتعاج مما يوحي أن التعرض المستضدي قبل الحمل الذي يثير استجابة الخلايا التائية المساعدة 2 (TH2) قد يكون له تأثيرات محصنة ضد مقدمة الارتعاج.

(الحالة 18-5) الداء الانحلالي للوليد (Hemolytic disease of the newborn):

تجلت الحالة في امرأة متكررة الحمل تبلغ من العمر 33عاماً (ثلاثة حمول، رقم الوضع 1) في الأسبوع الحادي عشر من حملها الرابع. كان الحمل الأول خالياً من المشاكل والطفل الآن بعمر 13 سنة. أما الحمل الثاني والثالث فقد انتهيا بأجنة موهية متوفاة في الأسابيع 36 و 23 على التوالي. لوحظ ارتفاع عيار أضداد المستضد D لزمرة الدم ريسوس في كل حمل لكن لم تتوفر المعالجة.

كانت زمرة دم ريسوس المريضة سلبية D لكن زوجها كان متخالف الزيجوت لمستضد D، إن احتمال إصابة الجنين 50 ٪ كان مستوى الأضداد مضادة D لدى الوالدة مرتفعاً (30 وحدة دولية /مل). تم الحصول على عينات دموية من الأوعية السرية بالاستعانة بالإبرة الموجهة بفائق الصوت في الأسبوع التاسع عشر من الحمل. كان الجنين إيجابي مستضد D مع انخفاض الهيموجلوبين (70جرام/لتر) مما يشير لداء الوليد الانحلالي. أجري نقل دم داخل الأوعية داخل الرحم في الأسبوع التالي، تمت معايرة الدم المنقول حسب حجم الكريات المضغوط للجنين و استمر إلى أن أصبح حجم الكريات المضغوط 40٪ تمت إعادة ذلك بعد أخذ عينات الدم الجنيني بفواصل أسبوعين في بقية الحمل. تمت ولادة رضيعة أنثى حية بواسطة العملية القيصرية في الأسبوع الرابع والثلاثين. كانت مستويات الهيموجلوبين وبيليروبين المصل سوية لديها عند الولادة لكنها أصيبت باليرقان بشكل تدريجي خلال الساعات الاثنتان والسبعين التالية. تم إجراء تبديل الدم لإنقاص مستويات الأضداد الأمومية المنقولة سابقاً. استجابت المريضة بشكل جيد وأُخرجت من المستشفى إلى المنزل بعد أسبوع. احتاجت الطفلة لنقل دم تعويضي في الأسبوع السادس أيضاً.

التمنيع الخيفي (Alloimmunization):

قد يحدث التمنيع الخيفي (التحسس Sensitization) للمرأة عندما تمر الخلايا الحمراء الجنينية إلى دوران الوالدة عند الولادة أو بعد الرضح الرحمي. يعتمد إنتاج الأضداد على عدد الخلايا الحمراء التي تعبر المشيمة، ويمكن كشف الخلايا الحاوية الهيموجلوبين الجنيني بواسطة طريقة كليهاور (Kleihauer) فيما بعد يتم تحريض إنتاج المزيد من أضداد الجلوبولين المناعي G الأمومية، إذا كان الجنين يملك مستضدات غير موجودة على الكريات الحمراء للوالدة. تعبر هذه

الأضداد لاحقاً المشيمة إلى دوران الجنين حيث تتفاعل مع كريات الجنين الحمراء وتقوم بطهايتها (Opsonize) (انظر القسم 16-2) و (الشكل 16-2) يحدث تخريب وطهاية (Opsonization) للكريات الحمراء الجنينية بعد احتجازها وبلعمتها من قبل البلاعم في طحال وكبد الجنين.

يبقى السبب الأكثر شيوعاً للداء الانحلالي في الوليد عدم توافق ريسوس بين الأم والجنين. إن فحص زمرة الدم الروتيني لكل المريضات قبل الولادة وكذلك أزواجهن يكشف النساء سلبيات D المعرضات للاختطار. يمكن حالياً الوقاية من الداء الانحلالي لدى الوليد بإعطاء الأضداد المضادة لـ D مباشرة بعد الولادة في الحمل الأول. تدمّر هذه الأضداد السلبية أية خلايا جنينية إيجابية D، وتمنع الجهاز المناعي للوالدة من أن يصبح متحسساً. على كل حال، فإن الداء الانحلالي عامل ريسوس لم يتم التخلص منه بهذه الطريقة ربما بسبب حدوث التحسس أثناء الحمل (عوضاً عن حدوثه أثناء الولادة). يُنصح الآن بإعطاء الجلوبولين المناعي المضاد لـ D لكل الأمهات المعرضات للاختطار. أما المريضات الذين يتحسسون برغم حقن الأضداد مضادة D أو بشكل غير مقصود بسبب نقل الدم لازال من الممكن علاجهن بشكل ناجح كما في (الحالة 18-5).

قد يكون الداء الانحلالي لدى الوليد ناجماً عن تنافر الزمر ABO ولكن ذلك نادراً ما يكون وخيماً بحيث يلزم تبديل الدم عند الولادة (انظر الحالة 16-5) وربما بسبب أن مستضدات ABO أقل تطوراً في الجنين من مستضدات ريسوس.

إن الأضداد الأمومية لمستضدات التوافق النسيجي للجنين تشاهد بشكل شائع، و تكون ضعيفة في الحمل الأول و لكنها تصبح أقوى مع توالي الحمول. لا يوجد بينة على أن هذه الأضداد التي تكون غالباً من نوع الجلوبولين المناعي G والتي تستطيع عبور المشيمة مؤذية للجنين. لا يزال المصل بعد الولادة الغني بهذه الأضداد يستعمل ككاشف للتنميط النسيجي لمستضدات الصنف الأول من مركب التوافق النسيجي (انظر الفصل التاسع عشر).

قد يحرض التمنيع الخيفي بالصفيحات الجنينية الأم على إنتاج أضداد نوعية مضادة للصفيحات (انظر الفصل السادس عشر). يتسبب عبور الأضداد هذه للمشيمة في حدوث فرفرية عوز الصفيحات الوليدية بالتمنيع الخيفي وهي أقل

ندرة مما كان يُظن سابقاً (1:1000 من الولادات). إن المستضد الذي توجه إليه هذه الأضداد (HPA-1a) شائع في عموم الناس، وبالتالي فإن أغلب الأمهات إيجابيات للمستضد ولا يكوِّن الأضداد.

يجب تمييز هذه الحالة عن فرفرية عوز الصفيحات مجهولة السبب حيث تملك الأم أضداداً ذاتية جائلة لصفيحاتها ذاتها. هذه الأضداد سوف تعبر المشيمة أيضاً و تحرض قلة الصفيحات الوليدية في 50٪ من الرضع. إن اختبار صفيحات الأم و الرضيع يُظهر فيما إذا كانت الأضداد موجودة على صفيحات كلٍّ من الطرفين (بسبب فرفرية قلة الصفيحات مجهولة السبب) أو في الوليد فقط (بسبب التمنيع الخيفي). نوقش تدبير قلة الصفيحات الوليدية المناعية في الفصل السادس عشر. تم تمييز آلية مشابهة حيث تسبب الأضداد المضادة للعدلات قلة العدلات الوليدية (Neonatal neutropenia) ولكن ذلك شديد الندرة.

التأثير على الأم	المرض	التأثير على الجنين
ـ خطر النزف أثناء المخاض ـ يحصل النكس في 30٪ خلال الحمل	قلة الصفيحات مجهولة السبب	* ↑ اختطار الإجهاض العفوي * قلة الصفيحات في الجنين 70٪ إذا كانت لدى الأم أقل من 100 ألف/مم3
ـ السورة في الحمل	فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي	* ↑ حدوث الإملاص 10-20 ٪ بسبب نقص الأكسجين
لا شيء	فقر الدم الوبيل	* فقر الدم الضخم الأرومات إذا أُرضع من الثدي بسبب وجود أضداد العامل الداخلي في الحليب
غير متوقع	الوهن العضلي الوبيل	* الوهن العضلي العابر في 10٪ من الرضع
لاشيء، فيما إذا كانت تتناول العلاج	داء جريفز	* التسمم الدرقي الوليدي العابر (نادر) * الرضيع الصغير (شائع)
مختلف	الداء السكري	* ↑ وزن الولادة * حدوث التشوهات الخلقية * الداء السكري العابر نادر جداً

(الشكل 18-5): الأمراض النوعية للأعضاء في الحمل

(الحالة 18-6) داء جريفز العابر لدى الوليد:

شوهدت امرأة خروس تبلغ من العمر 32 عاماً في عيادة الولادة في الأسبوع السادس عشر من الحمل حيث كانت تعاني من الداء الصباحي الوخيم لغاية الأسبوع الرابع عشر. أما حالياً فهي تشكو من عدم تحمل الحرارة، نقص الوزن، الخفقان والتعب. لم يكن هناك تاريخ سابق شخصي أو عائلي لمرض الدرقية. لدى الفحص كان لديها تسرع قلب ملحوظ، كما كانت نحيفة مع وجود لغط (Bruit) فوق الدرقية. أظهرت اختبارات وظائف الدرقية أن الهرمون المنبه للدرقية (TSH) غير قابل للكشف مع مستويات مرتفعة من الهرمون الدرقي الحر T3و T4. كانت مستويات الأضداد الذاتية للجسيمات الدقيقة الدرقية شديدة الارتفاع (400000/1) مع إيجابية أضداد مستقبلات الهرمون المنبه للدرقية مما يوضح إصابتها بداء جريفز. عولجت بالكاربيمازول (Carbimazol) مع مراقبة الجرعة لإعطائها أصغر جرعة ممكنة بحيث يبقى T3 في المجال السوي الأعلى. لم يكن هناك حاجة للجراحة للسيطرة على فرط الدرقية الأمومي. كانت مستويات أضداد مستقبلة الهرمون المنبه للدرق لا تزال مرتفعة في الأسبوع السادس والثلاثين. لم يكن مستغرباً أن الرضيعة السوية المولودة ذات حجم الدرقية السوي ولدت في الأسبوع السابع والثلاثين ولديها مستويات عالية من الهرمون الدرقي T3 و T4 مع إيجابية أضداد مستقبلات الهرمون المنبه للدرقية في دم الحبل السري. قرر أخصائي الولدان أن لا حاجة لأي علاج مع طمأنة الوالدين أن حالة داء جريفز الوليدية هي حالة عابرة. في عمر الثلاثة أشهر أصبحت وظائف الدرقية لدى الرضيعة سوية.

18-5-6 الأمراض المناعية الذاتية النوعية للأعضاء في الحمل:

قد تتأثر الأم و / أو الجنين بالمرض المناعي الذاتي النوعي للأعضاء في الحمل (الشكل 18-5) قد تكون هناك حاجة لاستشارة أخصائي الولادة لأن التأثير العام للحمل السوي قد يصعب تمييزه عن أعراض المرض الصماوي كما في (الحالة 18-6) قد يسوء فقر الدم الانحلالي خلال الحمل وقد يكون ذلك تالياً لارتفاع مستويات الهرمونات.

من جهة أخرى، قد يتأثر الجنين بالمرض ويحدث ذلك بطريقتين: الأولى: قد تسبب الأمراض المناعية الذاتية المترافقة بأضداد الجلوبولين المناعي G الذاتية الجائلة ضرراً مباشراً للجنين إذا عبرت هذه الأضداد المشيمة. قد يحدث ذلك في الرضع المولودين لأمهات مصابات بالوهن العضلي الذين لم تتطور لديهم الأضداد مضادة النمط الذاتي. الثاني: قد يتأثر الجنين بمضاعفات الحمل مثل نقص الأكسجة (الشكل 18-5).

* قراءات للاستزادة

- Christiansen CB (1998) Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent spontaneous abortion: the European experience. *Am. J. Reprod. Immunol.* 39,77-81.
- Conrad KP & Benyo DF (1997) Placental cytokines and the pathogenesis of pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 37,240-9.
- Coulam CB, Stephenson M, Stern JJ & Clark DA (1996) Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. *Am. J. Reprod. Immunol.* 35,352-9.
- Esplin MS & Branch DW (1997) Immunosuppressive drugs and pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin.* North Am. 24,601-16.
- Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, et al. (1997) Evidence for an elevation of serum interleukin-2 and tumour necrosis factor-alpha levels before the clinical manifestations of pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 38,89-93.
- Harris EN & Pierangeli SS (1998) Utilization of intravenous immunoglobulin therapy to treat recurrent pregnancy loss in the antiphosphohpid syndrome: a review. *Scand. J. Rheumatol.* 107(Suppl), 97-102.
- Julkunen H (1998) Renal lupus in pregnancy. *Scand. J. Rheumatol.* 107 (Suppl), 80-3.
- Kleinman D, Katz VL & Kuller JA (1998) Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J. Perinatol.* 18,178-82.
- Lea RC & Calder AA (1997) The immunology of pregnancy. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 10, 171-6.
- Nelson JL (1998) Pregnancy, immunology and autoimmune disease. *J. Reprod. Med.* 43, 335-40.
- Raghupathy R (1997) Thl-type immunity is incompatible with suc-

cessful pregnancy. *Immunol. Today* 18, 478-82.
- Ruiz-lrastorza G, Khamashta M & Hughes C (1998) Treatment of the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Scand. J. Rheumatol.* 107 (Suppl), 44--7.
- Wallace DJ, Druzin ML & Lahita RC (1997) Clinical rheumatologic applications of reproductive immunology: facts, fiction and fantasy. *Arthritis Rheum.* 40,209-16.
- Wilson CB, Lewis DB & Penix LA (1996) Physiologic iminunodeficiency of immaturity. In: Immunologic Disorders in Infants and Children (ed R Stiehrn), 4th edn, pp. 253-95. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Wilder RL (1998) Honnones, pregnancy, and autoimmune diseases. *Ann. NYAcad. Sci.* 840,45-50.

*** الأسئلة :**

1- الرحم موضع مميز مناعياً:

صحيح /خطأ

2- أي من العبارات التالية حول الجلوبولينات المناعية في الأجنة والرضع الوليدين صحيح؟

أ ـ تنتقل الجلوبولينات المناعية A الأمومية عبر المشيمة في الفترة بين الأسبوع 32 إلى الأسبوع 40 من الحمل

ب ـ الجلوبولين المناعي M هو الجلوبولين المناعي الأول تشكلاً في الجنين

ج ـ إن انتقال الجلوبولين المناعي G عبر المشيمة هي عملية نشطة

د ـ يتم تقويض كل الجلوبولين المناعي G الأمومي في الرضيع السوي بحلول الأسبوع الثالث من الحياة

هـ ـ يتم امتصاص الجلوبولين المناعي A في الحليب الثديي من قبل أمعاء الرضيع الدقيقة لغاية الشهر السادس من الحياة

3- يغلب أن يكون الداء الانحلالي لدى الوليد في العموم ناجماً عن أضداد الكريات الحمراء ABO:

صحيح/خطأ

4- تتحسن كل الأمراض المتوَسطة مناعياً بشكل نمطي خلال الحمل:

صحيح/خطأ

5- من المعروف ارتباط التأثيرات المحصنة لحليب الثدي مع أي من التالي:

أ ـ أضداد الجلوبولين المناعي M

ب ـ الجسيمات الحالة

ج ـ الخلايا البدينة (Mast cells)

د ـ الخلايا التائية السامة للخلايا

هـ أضداد الجلوبولين المناعي A الإفرازي

6- من المعلوم ارتباط الأضداد الأمومية لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا) بالإجهاض الراجع:

صحيح / خطأ

7- إن مستضدات هلا - G هي مستضدات نمطية واسعة الانتشار من مستضدات الصنف الأول لمركب التوافق النسيجي الرئيسي:

صحيح/ خطأ

8- يعتقد بأن الحمل الناجح يرتبط باستجابة أمومية للخلايا التائية المساعدة1 (TH1)

صحيح/ خطأ

9- أي من التالي صحيح فيما يتعلق بمتلازمة الشحمي الفوسفوري في الحمل؟

أ ـ من النساء الحوامل اللواتي لديهن أضداد الشحمي الفوسفوري سوف تعانين من الإجهاضات

ب ـ يستعمل الكبت المناعي لإنقاص عيارات الأضداد لتحقيق الحمل الناجح

ج ـ إن أطفال النساء اللواتي لديهن أضداد الشحمي الفوسفوري مصابون بإحصار القلب الخلقي

د ـ تعاني الأمهات ذوات أضداد الشحمي الفوسفوري من فرط الضغط الخبيث

هـ ـ تعالج النساء اللواتي لديهن تاريخ من نوبات خثرية وخيمة ومستويات عالية من أضداد الشحمي الفوسفوري بالأسبيرين وجرعة منخفضة من الهيبارين في الحمل

10- هناك فرصة 50٪ لحدوث النزف الدماغي الوخيم في رضيع مصاب بقلة الصفيحات الوليدية المناعية الخيفية:

صحيح/ خطأ

الفصل التاسع عشر

الطرق المستخدمة في المناعيات الإكلينيكية

Methods used in clinical immunology

19-1 مقدمة:

يوضح هذا الفصل المبادئ المعتمدة في الطرق المستخدمة في المناعيات الإكلينيكية، ويعطي فكرة عن الصعوبات المصادفة في مقاربة النتائج المستحصلة.

يمكن تصنيف الاختبارات المختبرية حسب قيمتها في العناية بالمريض. فبعض الاختبارات أساسية للتشخيص أو المراقبة و بعضها مفيد في التصنيف الفرعي للاضطرابات ذات المضاعفات أو النتائج المتغيرة، والأخرى ذات أهمية في البحوث في الوقت الحاضر، لكنها قد تضيف بعداً تشخيصياً في المستقبل. ولسوء الحظ فإن الاختبارات عديمة النفع إذا طلبت في ظروف غير ملائمة. تستعمل هذه الفئات لتعريف الاستطباب الإكلينيكي لكل اختبار. هناك أمثلة على استعمال الاختبارات المنفردة في الفصول ذات الصلة.

تختلف الاختيارات المختبرية من حيث الحساسية والنوعية (الشكل 19-1) وللحصول على النتائج المثالية، فإن النقطة الفاصلة (النقطة التي تعتبر النتائج إيجابية حالما تتعداها) لأي مقايسة يجب أن تحدد بحيث لا يكون المريض المصاب سلبي للاختبار (نتائج سلبية كاذبة) والعدد القليل المحتمل من الأشخاص الخالين من المرض إيجابيي للاختبار (نتائج إيجابية كاذبة). تعرّف حساسية الاختبار بأنها نسبة الأشخاص المرضى الذين يكون الاختبار إيجابياً لديهم. يمكن الاعتماد على النتيجة السلبية لاختبار معروف بحساسيته المفرطة لنفي المرض المرتبط. يجب أن تكون نتائج الاختبارات سلبية في كلا الأشخاص الأصحاء والمصابين بأمراض مختلفة تملك مظاهر إكلينيكية متماثلة. إن نوعية اختبار ما هو نسبة الأشخاص غير المصابين بمرض معين الذين يكون الاختبار سلبياً لديهم، ولذلك فإن الاختبار الإيجابي يقتصر استعماله في الواقع على المرض المشكوك به، وتستعمل الاختبارات ذات النوعية المرتفعة مثل الأضداد مضادة المتقدرات (AMA)(الشكل 19-1) لإثبات التشخيص الإكلينيكي.

$$\textbf{الحساسية} = \frac{\text{عدد الإيجابيات الحقيقية}}{\text{عدد الإيجابيات الحقيقية + عدد السلبيات الكاذبة}} \times 100$$

$$\textbf{النوعية} = \frac{\text{عدد السلبيات الحقيقية}}{\text{عدد السلبيات الحقيقية + عدد الإيجابيات الكاذبة}} \times 100$$

الأضداد مضادة النوى والذئبة الحمامية المجموعية		الأضداد مضادة المتقدرات والتشمع الصفراوي الأولي	
ـ الأمصال المفحوصة	372	ـ الأمصال المفحوصة	177
ـ الإيجابية الحقيقية	90	ـ الإيجابية الحقيقية	90
ـ السلبية الحقيقية	220	ـ السلبية الحقيقية	80
ـ الإيجابية الكاذبة	60	ـ الإيجابية الكاذبة	12
ـ السلبية الكاذبة	2	ـ السلبية الكاذبة	6
ـ الحساسية ل (SLE)	$= \frac{90}{90+2} \times 100$ = ٪98	ـ الحساسية لـ (PBC)	$= \frac{90}{9+6} \times 100$ = ٪94
النوعية لـ (SLE)	$= \frac{220}{220+60} \times 100$ = ٪79	النوعية لـ (PBC)	$= \frac{80}{80+1} \times 100$ = ٪99

(الشكل 19-1): الحساسية مقابل النوعية للمقايسات الموضحة باختبار الأضداد المضادة للنوى في حالة الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) والأضداد مضادة المتقدرات (AMA) في التشمع الصفراوي الأولي (PBC)

إن بعض المقايسات المجدولة في هذا الفصل كمية والبعض الآخر كيفية، تعطي المقايسات الكمية (Quantitative assays) نتائج دقيقة عادة. وبشكل عام يمكن لهذه المقايسات أن تكون آلية و تتوفر محضرات المرجعية الدولية للنتائج القياسية. توفر المقايسات الكيفية أجوبة من نمط: سوي/ شاذ أو إيجابي/ سلبي وهي قد تتطلب خبرة تقنية واسعة، وفي غياب القياسات الدولية فإن مقاربة هذه النتائج قد تكون شخصانية (Subjective).

تبذل كل المختبرات قصارى جهدها لتأكيد جودة و دقة النتائج. يتم تحقيق ضمان الجودة (QA) (Quality assurance) بمراقبة الجودة الداخلية (Quality control; QC) للمقايسات والمساهمة في مخططات تقييم الجودة الخارجية (EQAS) التي قد تُنظّم على أساس إقليمي، أو وطني أو دولي.

2-19 إنتاج الأمصال الضدية المستخدمة في مختبرات المناعيات الإكلينيكية:

تتم زيادة الأمصال الضدية المستخدمة في الاختبارات الموصوفة في هذا القسم في الحيوانات عادة بواسطة حقن المستضد ذو العلاقة. تستجيب الحيوانات بصنع الأضداد متعددة النسائل أي: تحتوي الأمصال الناتجة مزيجاً من الأضداد من نسائل مختلفة للخلية البائية. تختلف الأضداد في الطبيعة الدقيقة لنواحيها المختلفة، ولكنها كلها لا تتفاعل إلا مع المستضد المتعلق فقط (التفاعل وحيد النوعية).

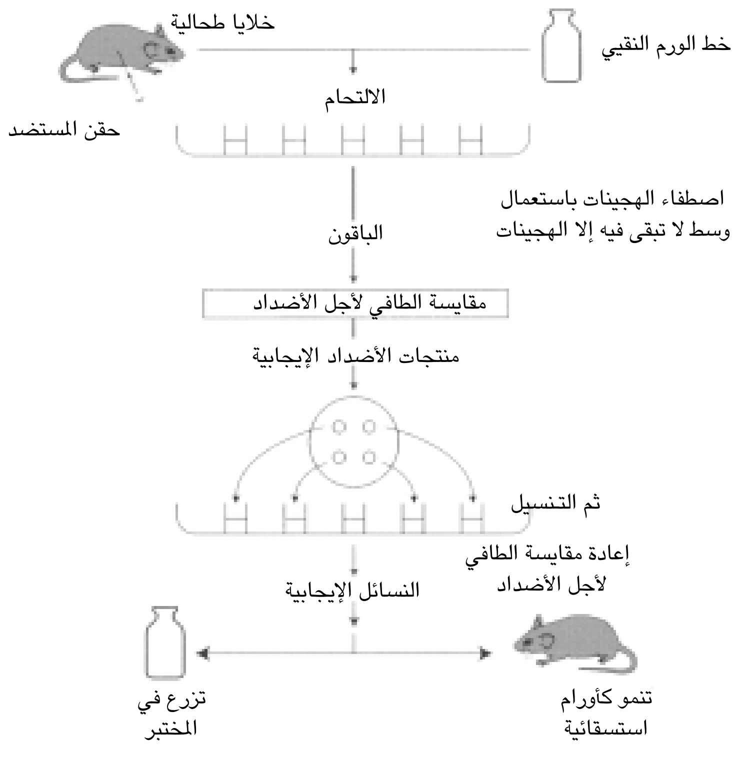
إن التقدم الرئيسي هو في إنتاج الأضداد أحادية النسيلة، التي هي نتاج خلية واحدة ونسلها وهي لذلك متماثلة خلال نواحيها الثابتة والمتغيرة وهي تتفاعل فقط مع محدد واحد (حاتمة Epitope) على مستضد معين. تحتوي متعلقات (Suspensions) الخلايا الطحالية من الفئران الممنّعة على خلايا بائية مفرزة متعددة من نسائل مختلفة مميزة لحاتمات مختلفة. تلتحم هذه الخلايا البائية مع خط خلوي لورم نقيي غير مُفرِز لتشكل هجينات (Hybrids) تملك إمكانية إنتاج الأضداد للخلية البائية الوالدية وخلود الخلية البلازمية الخبيثة. يتم اصطفاء خلايا هجينة فيما بعد وتنسيلها (الشكل 19-2). يمكن للزرع على نطاق واسع أن يزودنا بكميات معتبرة من مثل هذه الأضداد والتي تكون نقية ودقيقة في تفاعلها.

3-19 قياس الجلوبولينات المناعية والبروتينات النوعية الأخرى:

إن قياس الجلوبولينات المناعية المصلية أساسي في المرضى المصابين بعداوى معاودة أو وخيمة وفي أولئك الذين يعانون من اضطراب لمفاوي تكاثري (Lymphoproliferative) معين. تساعد القياسات المتتابعة في تمييز عوز

الجلوبولينات المناعية العابر من الدائم، وفي مراقبة العلاج في التكاثر اللمفاوي. وهي قد تفيد أحياناً في التشخيص التفريقي لحالات فرط جاما جلوبولينات الدم (الجدول 19-1).

إن الطرق النمطية المستخدمة تكتنف تشكيل المركبات المناعية. ففي التراكيز المنخفضة تبقى هذه المركبات المناعية في المتعلقات كجسيمات دقيقة تستطيع أن تُبعثر حزمة من الضوء. يمكن قياس بعثرة الضوء باستعمال آلات مثل مقياس الكدر (Nephelometer) حيث تتفاعل المركبات المناعية بشكل طبيعي أو المحلل المنبذي (Centrifugal analyzer) حيث يُسرِّع التنبيذ الفائق تشكيل المركبات. إذا كان تركيز الأضداد ثابتاً فإن كمية التشتت الضوئي متناسبة مع تركيز المستضدات. هذه الطريقة سريعة و مناسبة للاختبار الآلي، يمكن الحصول على نتائج دقيقة في 2-1 ساعة بعد بزل الوريد.



(الشكل 19-2): مبادئ إنتاج الأضداد أحادية النسيلة

وُصِف الانتشار المناعي الشعاعي المفرد (Single radial immunodiffusion) أصلاً من قبل مانسيني (الشكل 19-3). يتم مزج مصل ضدي مرسب ـ نوعي للسلسلة الثقيلة لصف الجلوبولين المناعي المقاس ـ مع الأجار المذاب ثم يصب المزيج على صفيحة زجاجية. بعد الإعداد، تُكوَّن ثقوب في الأجار و تُملأ بالمصل المفحوص أو الشاهد، ينتشر المستضد ـ في هذه الحالة الجلوبولين المناعي ـ بشكل شعاعي من الوعاء، و بما أن تركيز الأضداد ثابت تتشكل رسابة عند النقطة التي يكون فيها مدروج تركيز المستضد عند النسب المثالية. أي: حيث تسمح أعداد متعادلة من جزيئات المستضدات والأضداد بالارتباط المتصالب الأعظمي(Maximal). في حالة زيادة المستضدات أو الأضداد فإن الارتباط المتصالب الضعيف يعني بأن الترسب أصغري أو مفقود.

إن مربع قطر دائرة الرسابة متناسبة مع تركيز المستضد. توفر المستحضرات القياسية المنحنى المرجعي (الشكل 19-3) ولسوء الحظ فإن العملية تستغرق 48 ساعة لكي تصبح الرسابة مستقرة. هذه الطريقة حساسة نسبياً (الحد الأقل هو 5مليجرام/لتر) ومعول عليها (معامل الاختلاف لفني المختبر المتدرب هو 3-10٪) إن التغيير الذي يسمح بالحصول على النتائج خلال ست ساعات أقل دقة.

(الجدول 19-1): أمثلة رئيسية على الارتفاعات متعددة النسائل الرئيسية في مستويات الجلوبولينات المناعية

الجلوبولين المناعي	المثال
الجلوبولين المناعي M	التشمع الصفراوي الأولي
الجلوبولين المناعي A	داء الكبد الكحولي
الجلوبولين المناعي G	متلازمة شوجرن الأولية
	عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري
	الذئبة الحمامية المجموعية
الأنماط الإسوية المختلطة	التدرن
	التشمع الكبدي
	العداوى الجرثومية المزمنة/ الخراجات الخفية

يمكن استعمال كل من الانتشار المناعي الشعاعي (RID) ومقياس الكدر لقياس العديد من البروتينات في المصل، السائل السلوي، السائل الدماغي الشوكي، اللعاب والعصارة المعدية المعوية. و هي تتضمن مجالاً من المتفاعلات المناعية، بروتينات الطور الحاد، بروتينات النقل، بروتينات التخثر والواصمات الورمية. تستعمل مستحضرات قياسية أُحكم عيارها حسب معايير منظمة الصحة العالمية الدولية القياسية. يحدد المختبر في كل مشفى المجال المرجعي الخاص به لكل بروتين وسوف يختلف ذلك حسب الطريقة والمصل الضدي المستخدم والمنشأ الإثني (Ethnic) للمجموعة. تختلف المجالات المرجعية لأغلب البروتينات أيضاً حسب العمر وخاصة في الأطفال ولكن 95٪ من السكان الأسوياء سوف يندرجون ضمن هذا المجال.

لا تشكل العديد من الأضداد أحادية النسيلة رسابات مناعية مع مستضداتها لأن هناك حاتمات متعلقة قليلة جداً والتي سوف يتفاعل معها المصل الضدي تجاه جزيء مستضدي معين. وعلى كل حال، فإن مزيج الأضداد أحادية النسيلة يمكن أن يتسبب في الترسب المناعي. يمكن قياس صفوف فرعية من الجلوبولينات المناعية بهذه الطريقة وعلى سبيل المثال في استقصاء حالات الشك بعوز أصناف فرعية من الجلوبولين المناعي G (انظر الحالة 3-3).

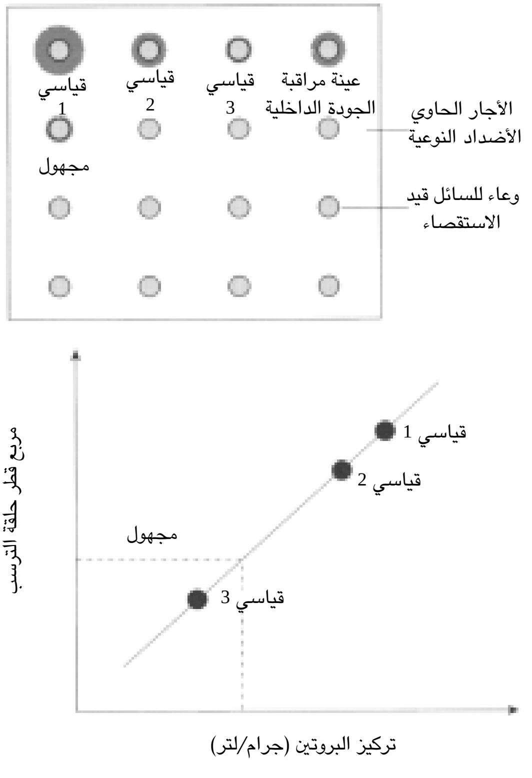
4-19 الاستقصاءات الكيفية للجلوبولينات المناعية:

1-4-19 المصل:

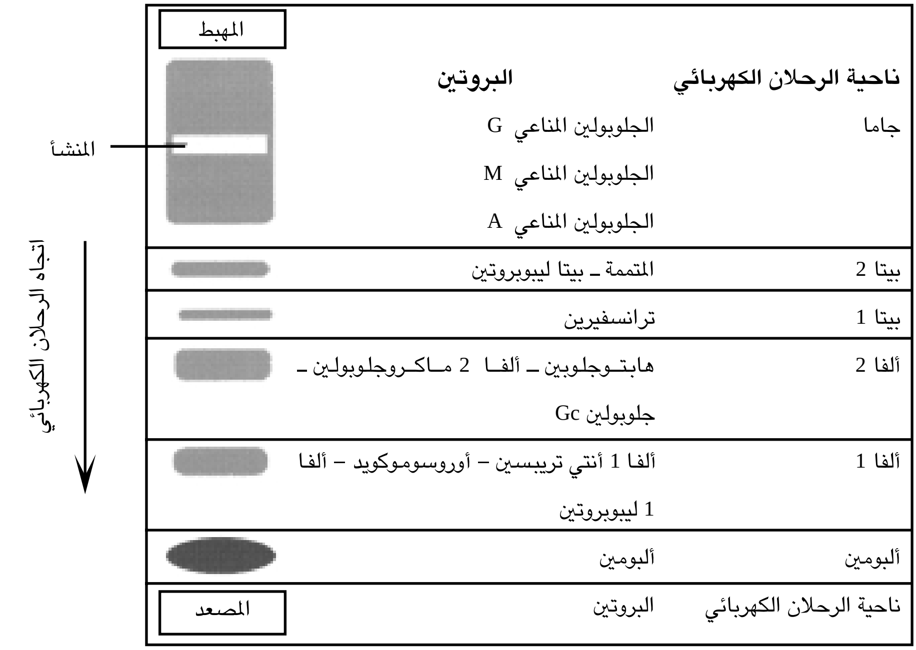
من الضروري تقصي الأمصال المرسلة للتحري الكمي للجلوبولينات المناعية بواسطة الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل بحثاً عن البارابروتينات (شرائط أحادية النسيلة). يشد غشاء أو هلام رطب عبر صهريج (Tank) الرحلان الكهربائي وتستعمل فتائل من ورق الترشيح كأساس واقي مستمر. توضع عينات المصل على السطح من الطرف المهبطي ويمرر تيار كهربائي عبر الغشاء أو الهلام لمدة 45 دقيقة تقريباً. ثم يُرفع و تُظهّر شرائط البروتينات بصبغة مناسبة (الشكل

4-19) يتم تمرير مصل سوي دائماً مع العينة المختبرة وذلك للمقارنة ومراقبة الجودة.

قد تظهر شرائط أحادية النسيلة (M) مبعثرة في أي مكان على طول الشريط و يجب استقصاء هذه بشكل أوسع. إن الشرائط الإيجابية الكاذبة و التي هي غير ناجمة عن الجلوبولينات المناعية قد تكون ناجمة عن الهيموجلوبين (في عينة متحللة) أو الفبرينوجين (في البلازما أو في عينة غير متخثرة بشكل تام)، قد يترسب الجلوبولين المناعي G المتراص في عينة مخزنة قرب المنشأ، لذلك فإنه من المهم إرسال عينات دموية طازجة متخثرة لإجراء هذا الاختبار.



(الشكل 19-3): قياس تركيز بروتين نوعي ما بواسطة الانتشار المناعي الشعاعي (RID)، طريقة مانسيني. تحتوي الأوعية 1-3 تركيزات قياسية معلومة للبروتين قيد الدراسة، يُظهر المخطط منحنى التعيير (Calibration)الناتج حيث يمكن قراءة تركيز مجهول منه.



(الشكل 19-4): مبدأ الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل. في باهاء الرحلان الكهربائي الروتيني (باهاء 8.6)، تحمل بروتينات المصل شحنة سلبية صرفة وتهاجر نحو المصعد، أما بعض البروتينات ذات الشحنة الضعيفة مثل الجلوبولينات المناعية فهي تُحمل ثانية باتجاه المهبط بسبب سريان الواقي.

عندما يشاهد شريط M بالرحلان الكهربائي يجب تحديد طبيعة الشريط بالتثبيت المناعي.

في التثبيت المناعي (Immunofixation) يتم ترحيل عدة عينات من مصل الاختبار على هلام الأجار أولاً (الشكل19-5) ثم تطبق أمصال ضدية نوعية للجلوبولينات المناعية G، A، M والسلاسل الخفيفة كابا κ ولامبدا λ على العينات المرحّلة بواسطة أشرطة نقع من غشاء السيللوز أسيتات في المصل الضدي المنفرد وتوضع هذه الأشرطة على سطح الهلام. يحقق ترسب بروتينات M (التثبيت المناعي) بواسطة حضانة الهلام والمصل الضدي لمدة ساعتين. يتم غسل البروتين غير المثبت (غير المترسب) من الهلام ثم يتم صبغ الأشرطة المثبتة. التثبيت المناعي

أكثر حساسية وأسرع من الرحلان الكهربائي المناعي.

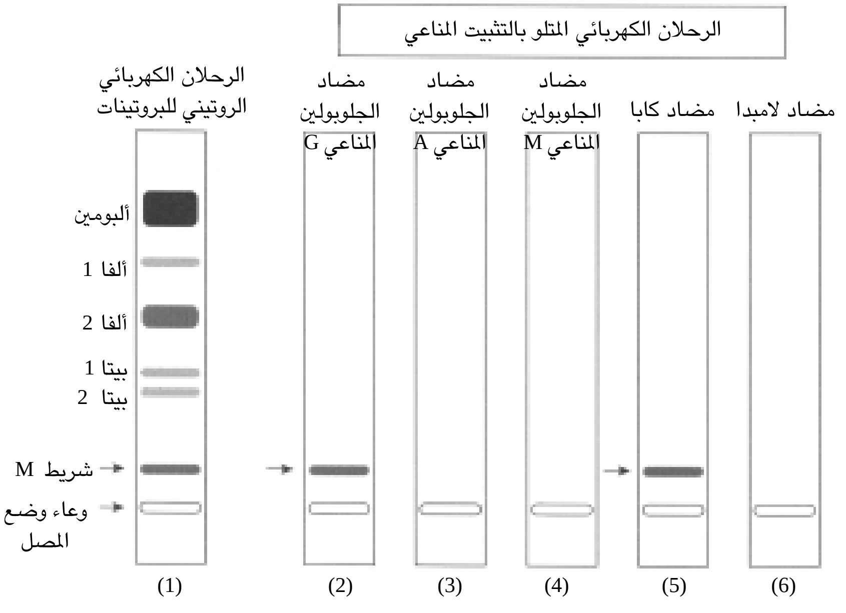
في غياب شواذ السلاسل الثقيلة، يوحي التفاعل الشاذ مع المصل الضدي النوعي للسلاسل الخفيفة بأن شريط M ناجم عن سلاسل خفيفة أحادية النسيلة حـــرة أو بشكل نادر وجـــود بارابروتينات من نوع الجلوبولين المناعي D أو الجلوبولين المناعي E. إن التفاعل الشاذ مع وجود مصل ضدي للسلاسل الثقيلة فقط يوحي بمرض السلسلة الثقيلة النادر (انظر الفصل السادس) مع الافتراض باستعمال ضبط ملائم للجودة.

يمكن تعـداد الشـرائط M المنفـردة بآلة تدعى مـقـيـاس الكثـافـة (Densitometer) وهي تقيس كثافة التلوين الملتقط من قبل كل شريط و تعطي مرتسم يتبع شريط الرحلان الكهربائي (الشكل 19-6) يُمثِّل الجزء المتعلق بالبروتين أحادي النسيلة بنسبة مئوية من كل المرتسم. يتم تحويل هذه النسبة المئوية إلى مصطلحات مطلقة (جرام /لتر) بالرجوع إلى تركيز بروتين المصل الكلي. إن مقياس الكثافة المتفرس هي الطريقة الوحيدة لقياس تركيز البارابروتينات، خاصة للمراقبة المتتالية أو في العينات الحاوية كميات كبيرة من الجلوبولينات المناعية غير المنتمية للباراابروتينات.

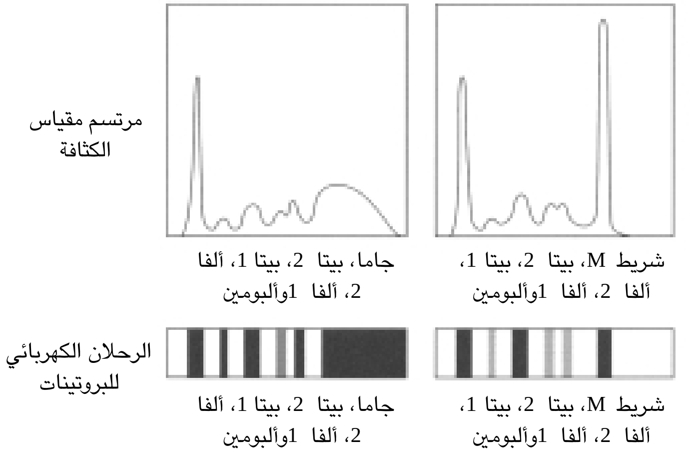
تشير الارتفاعات الواضحة في مستويات الجلوبولينات المناعية إلى الحاجة لقياس لزوجة المصل النسبية (RSV)، وهو الوقت المطلوب لحجم محدد من المصل للمرور عبر أنبوب شعري ضيق مقارنة مع الماء. تقيس لزوجة المصل النسبية السوية 1.8-1.4 تتطور أعراض فرط اللزوجة (انظر حالة 6-9) عندما تتجاوز قيمة لزوجة المصل النسبية 4.

بفرض كون المصل طازجاً فإن الترسبات الثقيلة من البروتينات عند المنشأ في الرحلان الكهربائي للمصل قد تشير إلى وجود الجلوبولينات البردية. وهي جلوبولينات مناعيـة تشكل رسابة، هلام أو حتى بلورات في البـرد.إن وخـامـة الأعراض التي تحدث عادة في الجلد (نظر حالة 11-7) (والقسم 11-6-3) تعتمد على تركيز البروتين البردي و درجة الحرارة التي يحدث فيها الترسب بالبرودة. إذا كان هناك شك بوجود الجلوبولينات البردية إكلينيكياً يجب أخذ عينة طازجة من الدم مباشرة في حاوية دافئة (37°م) وتنقل بشكل دافئ (37°م) إلى المختبر. يُسمح

بتخثر الدم في درجة حرارة 37°م ويتم فصلها في نفس الدرجة أيضاً. يتم حفظ قسامات (Aliquots) من المصل المفصول في درجة حرارة 4°م لمدة 24 ساعة أو أطول من ذلك. يجب إجراء التنبيذ والغسل لأي رسابة ناتجة في درجة حرارة 4°م. يتم إعادة إذابة الرسابة بالتدفئة إلى درجة حرارة 37°م ثم يتم تحليل مكوناتها البروتينية بالتثبيت المناعي في درجة حرارة 37°م.



(الشكل 19-5): تنميط شريط M بواسطة التثبيت المناعي. في هذا المثال فإن الشريط M الناتج عن الرحلان الكهربائي يتم تمييزه بشكل الجلوبولين المناعي G (نمط كابا)



(الشكل 19-6): تحليل مقياس الكثافة للرحلان الكهربائي للبروتينات للتحديد الكمي لشريط M

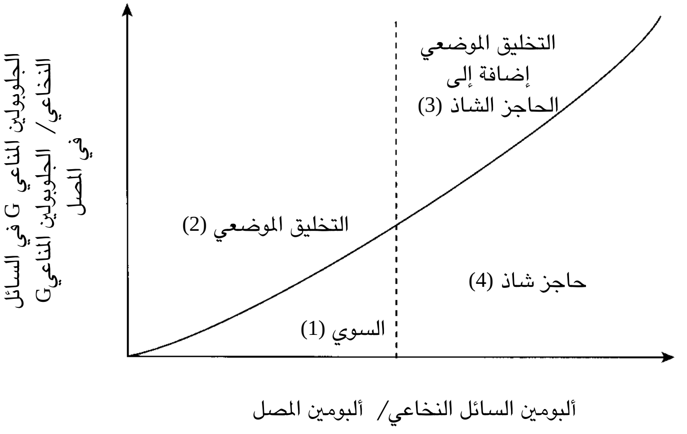
19-4-2 البول:

تحليل البول أساسي في حال الشك بالورم النقيي (Myeloma) أو أي حالة يوجد فيها شريط M في المصل، في نقص جاما جلوبولين الدم لأي سبب مجهول وفي الداء النشواني.

يترافق تخليق الجلوبولينات المناعية السوية بإنتاج كميات مزدادة من سلاسل خفيفة حرة متعددة النسائل (انظر القسم 6-6) يتم إفراغها في البول حيث يمكن كشفها بكميات ضئيلة في أي شخص. يطرح المصابون بضرر كلوي كميات أكبر من السلاسل الخفيفة الحرة متعددة النسائل في البول.لا يمكن كشف السلاسل الخفيفة الحرة أحادية النسيلة (بروتينات بنز وجونس) بالقياس الروتيني لبروتينات البول الكلية أو باختبار كلينيستكس. والاختبار الوحيد المعول عليه لبيلة بروتينات بنز وجونس يتألف من ثلاث مراحل:

1- تركيز البول
2- الرحلان الكهربائي لكشف وجود شريط M
3- التثبيت المناعي لإثبات أن الشريط أحادي النسيلة مؤلف من سلاسل خفيفة حرة أحادية النسيلة من النوع كابّا أو لامبدا.

إن إفراغ البارابروتينات الكلية من الكلية المتضررة قد يعطي نتائج إيجابية كاذبة ما لم يتم إثبات طبيعة السلاسل الخفيفة الحرة لشريط M أو تم فحص بارابروتينات المصل بنفس الوقت لتمييزها.

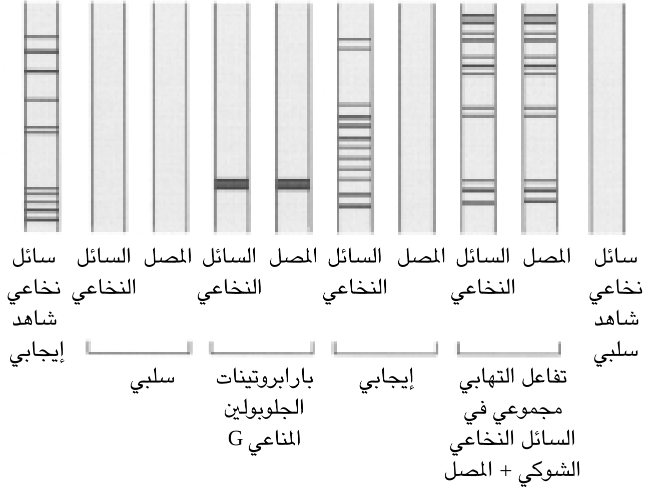


(الشكل 19-7): منسب الجلوبولين المناعي G في السائل النخاعي. يظهر محور Y قيماً متزايدة لحاصل الجلوبولين المناعي G في السائل النخاعي: الجلوبولين المناعي G في المصل، ويُظهر محور X قيماً متزايدة لحاصل الألبومين في السائل النخاعي: الألبومين في المصل. تشير المساحات الأربعة إلى: (1) سوي، (2) التخليق الموضعي (وظيفة الحاجز السوي)، (3) التخليق الموضعي بالإضافة إلى وظيفة الحاجز الشاذة، (4) شذوذ وظيفة الحاجز (وليس التخليق الموضعي).

19-4-3 السائل النخاعي (Cerebrospinal Fluid;CSF):

يمكن قياس تركيزات الجلوبولين المناعي G والألبومين في السائل النخاعي. بما أن الألبومين لا يتم تخليقه في الدماغ، فإن العلاقة بين الجلوبولين المناعي G والألبومين (منسب الجلوبولين المناعي G في السائل النخاعي) يعطي مؤشراً غير مباشر على كمية الجلوبولين المناعي G في السائل النخاعي التي يتم تخليقها من قبل

اللمفاويات في الدماغ (الشكل 19-7) وبعكس المصل، فإن الجلوبولين المناعي G في السائل النخاعي ذو طبيعة مقيدة غالباً ويشكل شرائط قليلة النسائل أي: هناك اثنتان أو أكثر من الشرائط المتفرقة عوضاً عن الازدياد المنتشر. لا يمكن تمييز الشرائط قليلة النسائل بالرحلان الكهربائي الروتيني للسائل النخاعي غير المركز وإن درجة التركيز المطلوبة (80 ضعفاً) لجعل الشرائط مرئية تسبب حدوث خوادع (Artifacts) والطريقة الأكثر إقناعاً هي البأر متساوي التكهرب والتثبيت المناعي مع الاستعانة بمصل ضدي للجلوبولين المناعي G موسوم بالإنزيم (الشكل 19-8) هذا الاختبار أساسي في استقصاء الاضطرابات المزيلة للميالين مثل التصلب المتعدد (الجدول 19-2).



(الشكل 19-8): الشرائط قليلة النسائل من الجلوبولين المناعي G المكتشفة في السائل النخاعي . يفصل البأر متساوي التكهرب البروتينات ضمن مدروج باهاء حسب طبيعتها الحمضية أو القاعدية. يتم نقل البروتينات بعد ذلك إلى غشاء من النتروسيللوز بواسطة التلطيخ (Blotting) ثم يتم تثبيت النتروسيللوز مناعياً بمصل مضاد للجلوبولين المناعي G لإظهار الشرائط النوعية للجلوبولين المناعي G تتم مقاربة الطرز بمقارنة عينات مزدوجة من السائل النخاعي والمصل. إن الاختبار الإيجابي هو الذي تشاهد فيه شرائط قليلة النسائل في السائل النخاعي ولكن ليس في المصل

19-5 استقصاءات اضطرابات المتممة والمركب المناعي:

تقسم مقايسات المتممة في المصل إلى المقايسات التي تتعرف على الطبيعة المستضدية لمكونات المتممة المنفردة وتلك التي تقيس الفعالية الوظيفية مثل حل الخلايا.

(الجدول 19-2): تواتر موجودات السائل النخاعي الشاذة في التصلب المتعدد الأكيد إكلينيكياً

	التواتر
* **الاختبار الأساسي**	
ـ الجلوبولينات المناعية G قليلة النسائل في السائل النخاعي	> 95٪
* **اختبارات مفيدة**	
ـ ازدياد منسب الجلوبولين المناعي G في السائل النخاعي	70-80٪
ـ ازدياد تعداد الخلايا (> 4 x $(10)^6$/لتر)	50٪
ـ شذوذ الحاجز الدموي/ السائل النخاعي	12٪

19-5-1 مقايسات المكونات المنفردة:

إن أكثر المقايسات فائدة هي القياسات الكيميائية المناعية لمكوني المتممة الثالث والرابع. إن المحضَّرات المرجعية الدولية والطرق الآلية المعوَّل عليها متوفرة بشكل واسع. يمكن إجراء قياسات العوامل الأخرى ولكن نادراً ما تكون هناك حاجة لها ماعدا في المرضى الذين يشك بإصابتهم بعوز جيني ومقايسات وظيفية شاذة. يجب قياس مثبط العامل الأول C1 إذا كان هناك شك بالوذمة الوعائية الوراثية (انظر حالة 11-5) (والقسم 11-6-1).

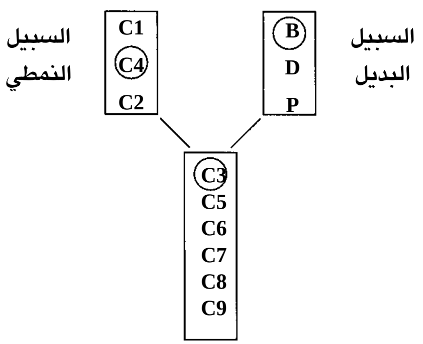
إن المستويات المنخفضة لمكونات المتممة أكثر ارتباطاً من الناحية الإكلينيكية من المستويات المرتفعة. ولأن كل مكونات المتممة يمكن أن تعمل كمتفاعلات للطور الحاد، فإن معدل التخليق يزيد في أي حالة التهابية. والتأثير الكلي لازدياد التخليق

يمكن أن يحجب استهلاك المتممة و يتسبب في معدل سوي ظاهرياً. لذلك من المفيد أحياناً النظر إلى بروتينات الطور الحاد الأخرى في نفس الوقت.

لفهم تغيرات المتممة في الأمراض من المفيد اعتبار مكونات المتممة ضمن ثلاث مجموعات (الشكل 19-9).

1- المكونات الباكرة للسبيل النمطي
2- المكونات الباكرة للسبيل البديل
3- المكونات المتأخرة لكلا السبيلين

في الممارسة العملية (الجدول 19-3) يوحي وجود مستويات منخفضة لمكونات المتممة الثالث والرابع مع سواء مستويات العامل B بحدوث تفعيل السبيل النمطي منفرداً. إذا كانت مستويات المكون الثالث والرابع للمتممة والعامل B منخفضة فهناك احتمال تفعيل السبيل البديل أيضاً إما عن طريق عروة الارتجاع (Feedback loop) (انظر الفصل الأول) أو بالتفعيل المتواقت. إذا كانت مستويات المكون الرابع للمتممة سوية مع انخفاض المكون الثالث والعامل B فهذا يعطي بينات على تفعيل السبيل البديل منفرداً.



(الشكل 19-9): مكونات المتممة موزعة في ثلاث مجموعات (انظر النص). المكونات المحاطة بحلقة (المحاط بدائرة) هي التي يتم قياسها كممثل عن المجموعة

تفيد القياسات المتتابعة للمكون الثالث والرابع في مراقبة فعالية المرض أو المعالجة في المرضى المصابين ببعض أشكال التهاب كبيبات الكلى، الذئبة الحمامية المجموعية والتهاب الأوعية. إذا كانت منخفضة في البدء فهي تعود إلى السواء في الهدأة (انظر الفصلين التاسع والعاشر). اختبارات المتممة الروتينية ضئيلة القيمة في الأمراض الالتهابية الحادة والمزمنة الأخرى.

19-5-2 اكتشاف نواتج انهيار المتممة:

يمكن تمييز استهلاك المتممة حتى ولو كانت المستويات سوية بواسطة قياس نواتج استهلاك أو تفعيل السبيل، وهذا مفيد في الصدمة بالذيفان الداخلي عندما يشك بحدوث تفعيل السبيل البديل لمكون المتممة الثالث. إن حركية المكون الثالث الفطري مختلفة عن حركية نواتج انشطاره (مثل: C3cو C3dg) بالرحلان الكهربائي. إن نواتج الانهيار المنفصلة قابلة للكشف في البلازما مع الإيديتات (EDTA) حيث يكون انهيار المكون الثالث قد حدث في الأحياء. بينما في البلازما السوية فإن المكون الثالث السليم فقط هو القابل للكشف. تمنع الإيديتات (EDTA) تحطم المكون الثالث الحادث في المختبر بعد بزل الوريد. هناك عوامل تفعيل أخرى مثل C3a، C5a، مركب C1r/C1s، ومركب C5b-9 يمكن قياسها أيضاً لأهداف تتعلق بالأبحاث ولا تستعمل روتينياً.

19-5-3 العامل الكلوي لمكون المتممة الثالث:

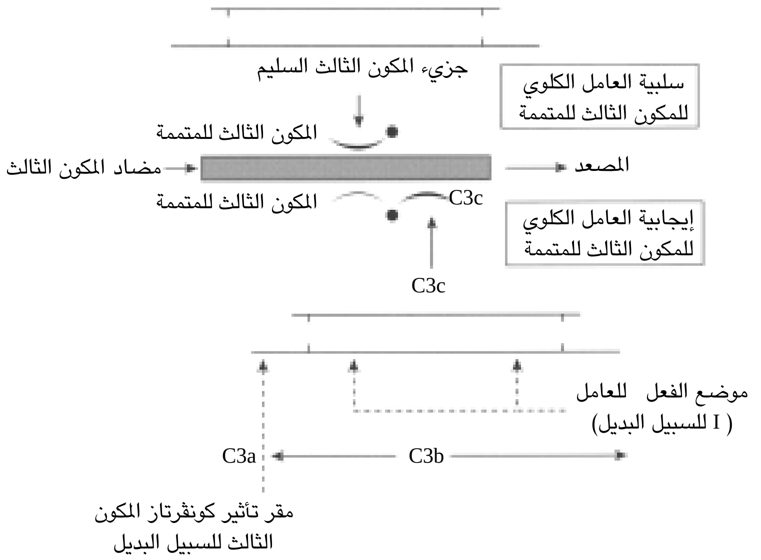
العامل الكلوي لمكون المتممة الثالث (C3 NeF) هو ضد ذاتي لمكون المتممة الثالث المفعّل الذي يثبّت كونفرتاز (Convertase) المكون الثالث للسبيل البديل، ويسمح بمزيد من انهيار المكون الثالث (انظر الفصل التاسع). يُشك بوجود العامل الكلوي لمكون المتممة الثالث في المرضى الذين يوجد لديهم مستوى منخفض من المكون الثالث بدون تفسير واضح وهؤلاء هم مرضى مصابون بمرض كلوي أو عداوى راجعة. ويُكشف بحضانة مصل المريض مع المصل السوي وهذا يسمح للعامل الكلوي لمكون المتممة الثالث في مصل المريض بتحطيم المكون الثالث في المصل السوي (انظر الشكل 19-9).

(الجدول 19-3): مقاربة تغيرات المتممة في الأمراض

مستـــوى المكونـــات			سبيل التفعيل	أمثلة
المكون الرابع	المكون الثالث	المكون B		
منخفض	منخفض	سوي	السبيل النمطي	الذئبة الحمامية المجموعية، التهاب الأوعية
منخفض	منخفض	منخفض	السبيل النمطي والبديل	وجود الجراثيم سلبية الجرام في الدم، بعض حالات الذئبة الحمامية المجموعية
سوي	منخفض	منخفض	السبيل البديل	الأضداد الذاتية للعامل الكلوي لمكون المتممة الثالث
منخفض	سوي	سوي	السبيل النمطي للمكونين الرابع والثاني فقط	الوذمة الوعائية الوراثية (نقص مثبط المكون الأول)
مرتفع	مرتفع	مرتفع	ازدياد تخليق المكونات	الالتهاب الحاد والمزمن

19-5-4 المقايسات الوظيفية:

إن المقايسة الانحلالية الدموية (Hemolytic assay) الأكثر شيوعاً المستعملة في المختبرات الروتينية هي مقايسة CH50 (المتممة الحالة للدم الكلية). وهذا يُقدِر كمية المصل اللازم (كمصدر للمتممة) لإحداث الانحلال في 50٪ من كمية قياسية من الكريات الدموية الحمراء المحسسة. يتم دائماً معايرة مصول المرضى مقابل مصل قياسي. يتوفر أيضاً مقايسة وظيفية لسبيل المتممة البديل (Alternative pathway) وذلك بفرض وصول العينات إلى المختبر على الفور. هذه المقايسات حساسة ومعوّل عليها وهي اختبارات أساسية في حال الشك بوجود عيب جيني في المتممة وهي غير مفيدة في حالات أخرى.



(الشكل 19-10): إيضاح العامل الكلوي لمكون المتممة الثالث في المصل. يسمح هذا الضد الذاتي لكونفرتاز المكون الثالث للسبيل البديل بأن يشطر المكون الثالث في المصل السوي. تضاف الأضداد المضادة لـ C3c إلى الغور المركزي للتعرف على شدفة C3c، ويشاهد هنا بشكل رسابة ذات حركية أسرع بالرحلان الكهربائي

19-5-5 مقايسات المركبات المناعية:

تُكتنف المركبات المناعية في إمراض الأذيات النسيجية في مختلف الأمراض البشرية و الطريقة الأفضل لتقييم مساهمتها في المظاهر الإكلينيكية للأمراض تكون بواسطة تحليل العينات النسيجية بحثاً عن بينات تشكيل أو ترسب المركبات. في كل الحالات التي يشك بمسؤولية المركب المناعي عن السببيات المرضية يجب إجراء التحليل المباشر للخزع النسيجية. يجب أن لا تثبت عينات الخزع لفحصها المباشر بالتألق المناعي بل يجب أن تنقل مباشرة إلى المختبر محوطة بالثلج ثم تُجمّد بشكل سريع و تُقطّع، تُغسل المقاطع بشكل جيد بالمحلول الملحي لإنقاص تلون الخلفية قبل حضنها مع المصل المضاد المرتبط المناسب.تُلون مقاطع موازية بالهيماتوكسيلين والإيوزين لمشاهدة شكل العينة. تستخدم هذه الطريقة بشكل شائع للخزع الكلوية

(الفصل التاسع) والجلدية (الفصل الحادي عشر) وهي مفيدة جداً في التشخيص. تُذكر الاستطبابات في الفصول الإكلينيكية المتعلقة. لا تتوفر اختبارات المركبات المناعية الجائلة في أغلب المستشفيات والتي هي مناسبة من وجهة نظرنا. مثل هذه الاختبارات مختلفة ومشكلة المعايرة القياسية جديرة بالاعتبار. لا يتوفر تقييم الجودة الخارجي لهذه الاختبارات.

6-19 أضداد المستضدات الجرثومية:

استعمل اكتشاف أضداد الميكروبات في تشخيص العداوى لسنوات عديدة. يشير وجود الأضداد الجائلة فقط إلى أن المستضد قد تم التعرض له مسبقاً. ولتشخيص العدوى الحادة يجب إظهار ارتفاع ملحوظ في عيار الأضداد (عادة أربعة أضعاف) في عينتين من المصل بفواصل أسبوعين. وفي حال الحاجة للجواب الفوري فإن وجود الأضداد من نوع الجلوبولين المناعي M النوعية بعيار مرتفع يشير إلى الاستجابة الأولية (انظر الفصل الأول).

إن كشف الأضداد المضادة للجراثيم جزء مهم أيضاً في استقصاءات العوز المناعي. والطريقة الأكثر حساسية لكشف شذوذات إنتاج الأضداد هي كشف القدرة على إنتاج الأضداد النوعية ضد المستضدات المميزة. (انظر القسم 3-2) غالباً ما يتم تمييز هذه الأضداد بواسطة مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم «إليــزا» (Enzyme linked immunosorbent assay; ELISA) (انظر أدناه) وتُذكر بوحدات دولية إذا كان هناك قياسات دولية أو بوحدات اعتباطية إذا لم توجد وحدات قياسية. تشاهد أضداد المكورات العقدية الرئوية في أغلب الأشخاص البالغين الأسوياء ولكن ليس في هؤلاء الأشخاص المصابين بعوز الأضداد الأولي (انظر الفصل الثالث). إن أضداد مستضدات الڤيروسات الشائعة مفيدة أيضاً بوجود تاريخ من التعرض الفيروسي. وبشكل مماثل إذا كان المريض قد تعرض للتمنيع فمن المفيد التفتيش عن أضداد ذوفان الكزاز، الدفتريا وڤيروس شلل الأطفال (Poliovirus). إذا كانت مستويات الأضداد منخفضة يمنّع المريض بشكل اختياري بالمستضد المقتول المناسب و يعاد تقييم الاستجابة بعد 3-4 أسابيع (الجدول 19-4) (والحالات 2-3 و 3-3).

7-19 اكتشاف الأضداد الذاتية:

1-7-19 في المصل:

يكتنف اكتشاف الأضداد الذاتية الجائلة بشكل عام أربع طرق: التألق المناعي (Immunofluorescence)، تراص الجسيمات (Particle agglutination)، المقايسة المناعية (Immunoassay) والرحلان الكهربائي بالتيار العكسي (Countercurrent electrophoresis) ولكل نمط من جملة المقايسات عقباته الخاصة. فالتألق المناعي هي الطريقة الأقل حساسية من هذه الطرق ويعتمد على المقاربة الشخصانية للملاحظ الخبير. أما تراص الجسيمات فهي طريقة أكثر حساسية ولكنها أكثر إضاعة للوقت. تحتاج المقايسة المناعية الشعاعية لكواشف (Reagents) مكلفة مادياً، تسهيلات تعداد جاما وبيتا من النظائر المشعة وتسهيلات ملائمة للتعامل و التخلص من النفايات المشعة. تتجنب مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم مشاكل التعامل مع النظائر المشعة أو التخلص منها ولكنها تحتاج إلى معدات متخصصة أيضاً. الرحلان الكهربائي بالتيار العكسي سهل وزهيد الكلفة ولكنه غير حساس نسبياً.

(الجدول 19-4): استعمال التمنيع الاختباري لتقييم إنتاج الأضداد في المريض المصاب بالعداوى الراجعة

نوعية الأضداد	قبل التمنيع	بعد التمنيع	
* عديد السكاريد للمكورات الرئوية:		4 أسابيع	المجال المرجعي
ـ الجلوبولين المناعي G الكلي	4	8	80-100 وحدة دولية/مل
ـ الجلوبولين المناعي G1	1 >	2	30-80 وحدة دولية/مل
ـ الجلوبولين المناعي G2	1 >	1 >	45-100 وحدة دولية/مل
* ذوفان الكزاز	0.01 >	7,6	0.85 < وحدة دولية/مل

التألق المناعي غير المباشر:

يستعمل لكشف العديد من الأضداد الذاتية في المصل (الجداول 19-5 و 19-6) يستعمل النسيج الحيواني عندما تحتوي الركيزة مستضدات شائعة للإنسان والنسيج الحيواني، تكون بعض الأضداد الذاتية مقيدة للنسيج الحيواني أو الخطوط الخلوية البشرية. يتم تجميد النسج بشكل سريع وتُقطّع المقاطع بدرجة حرارة - 20°م في ناظم البرد (Cryostat).

يتم حضن مصل المريض مع الركيزة لمدة ثلاثين دقيقة ثم تغسل البروتينات غير المرتبطة قبل إضافة ضد ثاني ذو واسمة (Tag) مرئية (غالباً الفلوروسيئين). وهي تتفاعل مع الجلوبولينات المناعية المصلية التي اتحدت مع المستضدات في الركيزة. يمكن إظهار مكان تثبت الأضداد بالمجهر التألقي (الشكل 19-11).

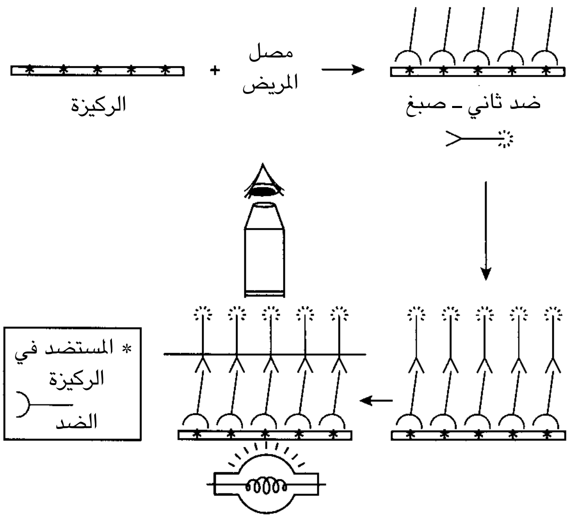
(الجدول 19-5): اختبارات التألق المناعي غير المباشر للأضداد الذاتية الشائعة غير النوعية للأعضاء

الأضداد الذاتية	الركيزة النموذجية	طرز التلوين	العلاقة الإكلينيكية الرئيسية
الأضداد مضادة النوى (ANA)	الخط الخلوي البشري (HEP2) أو كبد الجرذ	كل الأنوية	اختبار تقصي للأمراض الروماتزمية المجموعية
الجسيم المركزي (Centromere)	الخط الخلوي البشري (HEP2)	الجسيم المركزي للكروموسومات البشرية	التصلب المجموعي المحدود (متلازمة كرست) أو تصلب الجلد المنتشر
أضداد العضلات الملساء (SMA)	معدة، كبد وكلية الجرذ	العضلات الملساء أي: المخاطية العضلية، عضلات الغدد داخل المعدة والغلالة الوسطى الشريانية	التهاب الكبد المزمن الفعال التضرر الكبدي غير النوعي (ضعيف)
الأضداد مضادة المتقدرات (AMA)	كلية، كبد ومعدة الجرذ	كل المتقدرات (خاصة النبيبات الكلوية القاصية)	التشمع الصفراوي الأولي
أضداد الإندوميزيال	مريء القرد	غمد الليف العضلي لليفات العضلات الملساء	الداء البطني التهاب الجلد الهربسي
الأضداد مضادة العدلات الهيولية (ANCA)	العدلات البشرية	هيولية (cANCA) حول النواة (pANCA)	الورام الحبيبي لڤيجينر التهاب الشرايين المجهري أشكال عديدة من التهاب الأوعية

يُعرّف الضد الذاتي بطرز التلوين المشاهد في ركيزة معينة (الجداول 19-5 و 19-6) تُسجل فقط الأنماط ذات الأهمية الإكلينيكية المثبتة. وفي حال وجود علاقة ما تتم معايرة المصل الإيجابي لتحديد قوة الأضداد. تُمثَّل النتائج بعيار أو بوحدات دولية إذا وُجدت نتائج قياسية للمقارنة معها. تستعمل أغلب المختبرات ضد ثاني من نوع الجلوبولين المناعي G النوعي لأن هذا الصف من الأضداد الذاتية ذي أهمية إكلينيكية. إن الأضداد الذاتية من نوع الجلوبولين المناعي M ذات أهمية محدودة. قد يكون طرز التلوين للأضداد مضادة النوى مفيداً من الناحية الإكلينيكية (الجدول 19-7) ولكنها غير مشخصة أبداً. رغم أنه يمكن كشف العديد من الأضداد الذاتية في نفس الوقت باستعمال كتلة مركبة من النسج إلا أنه يجب طلب الفحوص المتعلقة بالمشكلة الإكلينيكية فقط. لا ينصح بطلب تقصيات الأضداد غير الحرجة.

(الجدول 19-6): اختبارات التألق المناعي غير المباشر للأضداد الذاتية النوعية للأعضاء الأكثر شيوعاً

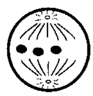
الأضداد الذاتية	الركيزة النموذجية	نمط التلوين	العلاقة الإكلينيكية الرئيسية
أضداد الخلايا الجدارية المعدية	معدة الجرذ	الخلايا الجدارية فقط	فقر الدم الوبيل
أضداد الكظر	كظر الإنسان	خلايا قشر الكظر	داء أديسون مجهول السبب
أضداد خلايا الجزيرات البنكرياسية	بنكرياس الإنسان	خلايا بيتا في جزر البنكرياس	الداء السكري المعتمد على الإنسولين
الأضداد الجلدية	جلد الإنسان أو شفة الخنزير الغيني	الملاط داخل البشرة بين الخلايا الغشاء القاعدي البشروي	الفقاع الشائع شبيه الفقاع الفقاعي



(الشكل 19-11): التألق المناعي غير المباشر

تعتمد مقاربة النتائج على صف وعيار الأضداد وعلى عمر وجنس المريض. يميل الكهول وخاصة النساء لتطور الأضداد الذاتية لديهم في غياب أي مرض مناعي ذاتي إكلينيكي. وبالمقابل، فإن الأضداد الذاتية ذات العيار المرتفع في طفل أو في بالغ شاب توحي بوجود مرض صريح قد يظهر لاحقاً. إن اختبار أضداد مضادة النوى هو مثال على اختبار حساس ولكن غير نوعي (انظر الشكل 19-1) إن مجرد وجود الأضداد مضادة النوى لا يعادل وجود مرض مناعي ذاتي وبالتأكيد لا يعني وجود الذئبة الحمامية المجموعية، ولكن باللجوء إلى نقطة فاصلة مناسبة، فإن سلبية الأضداد مضادة النوى هي بينة تقصي قوي ضد هذا التشخيص. سيكون أكثر من 95٪ من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية المجموعية إيجابيي الأضداد مضادة النوى و لكن معدل الإيجابيات الكاذبة سيكون أيضاً حوالي 5-15٪. وبسبب المعدل المرتفع للإيجابيات الكاذبة والحدوث المنخفض للذئبة الحمامية المجموعية في السكان (انظر الجدول 3-3) فإن النتيجة الإيجابية يغلب أن تكون إيجابية كاذبة أكثر من كونها إيجابية حقيقية، ما لم يكن اختيار المريض دقيقاً لإجراء هذا الاختبار.

(الجدول 19-7): أنماط التلوين النووي للأضداد مضادة النوى مفيدة ولكنها غير مشخصة

النمط	المظهر	الارتباط المرضي
متجانس (منتشر)		طرز شائع
حلقة النواة (محيطي ـ حلقي)		الذئبة الحمامية المجموعية
نويي (Nucleolar)		تصلب الجلد، الذئبة الحمامية المجموعية
مبقع		الذئبة الحمامية المجموعية، متلازمة شوجرن، مرض النسيج الضام المختلط
الجسيم المركزي (الخلايا المنقسمة فقط)		التصلب المجموعي المحدود (متلازمة CREST)

تراص الجسيمات (Particle agglutination)

تستعمل جسيمات من اللاتكس أو الهلام أو الكريات الدموية الحمراء كجسيمات مؤشرة تتلزن (تتكدس) عندما ترتبط الأضداد بالمستضدات على سطحها بشكل متصالب. قد تكون المستضدات منتمية أصلاً للكريات الحمراء (مثل ABO أو مستضدات الزمر الدموية الأخرى) أو مستضدات خلوية غير حمراء منقَّاة تم قرنها على سطح الجسيمات أو الكرية الحمراء. يعتمد استعمال التراص على توفر المستضد المنقَّى، إن طريقة الاقتران غير متعلقة ما عدا في اختبارات العامل الروماتويدي.

يتفاعل العامل الروماتويدي (أضداد الجلوبولين المناعي M التي تتفاعل مع الجلوبولين المناعي G كمستضد) بشكل أكثر قوة مع الجلوبولين المناعي G المتكدس مقارنة مع الجلوبولين المناعي G البشري الفطري. ولذلك فإن الجلوبولين المناعي G يتم تكدسه بتفاعل مسبق من المستضد المُعطى (كريات الدم الحمراء للأغنام) أو بالحرارة. تستعمل أغلب المختبرات اختبار اللاتكس للعامل

الروماتويدي، يتم ربط الجلوبولين المناعي G البشري المتكدس بالحرارة إلى جسيمات اللاتكس التي تتكدس بوجود العامل الروماتويدي. هذا الاختبار سريع ورخيص ولكنه يعطي أعداد كبيرة من الإيجابيات الكاذبة، إن اختبار تراص الكريات الحمراء (اختبار روز ـ ڤالر Rose-Waaler) أكثر نوعية و لكنه أكثر كلفة وإضاعة للوقت. قد تعطى النتائج بشكل وحدة دولية/مل أو بشكل عيار.

إن اكتشاف العامل الروماتويدي وبرغم تسميته ليس أساسياً لتشخيص التهاب المفصل الروماتويدي. فهو يصادف في مجال واسع من الاضطرابات الروماتزمية وغير الروماتزمية (انظر الفصل العاشر) ولكنه مفيد في اعتبار مآل التهاب المفصل الروماتويدي (القسم 10-4).

يتم اكتشاف أضداد الجسيمات الدقيقة الدرقية (بيروكسيداز) والجلوبولين الدرقي بشكل نموذجي بواسطة تراص الجسيمات باستعمال جسيمات هلامية ملونة محسسة للمستضد أو كريات الدم الحمراء للديك الرومي. تستعمل جسيمات أو خلايا غير مغطاة كمراقبة داخلية لتمييز التراص غير النوعي. تملك أضداد الجسيمات الدقيقة العلاقة الإكلينيكية الأوثق. و القياس المتواقت لأضداد الجلوبولين الدرقي يزيد الكلفة بدون زيادة الفعالية التشخيصية. يتوفر المستضد الهدفي لأضداد الجسيمات الدقيقة ـ بيروكسيداز الدرقية ـ بشكل مأشوب للاستعمال في مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم. والطريقة الأخيرة قد حلت محل طريقة التراص غير الحساسة نسبياً ونصف الكمية.

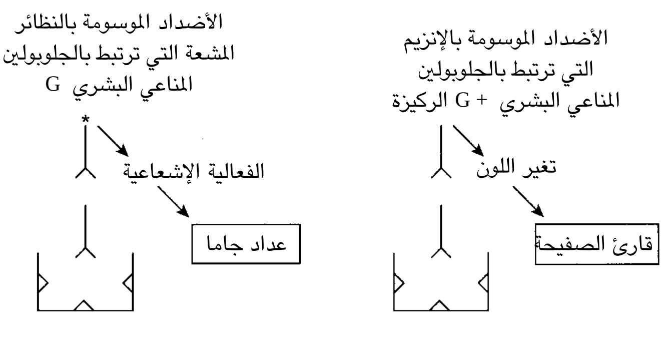
المقايسة المناعية الشعاعية و مقايسات الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم (الشكل 19-12):

(Radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assays)

هذه طرق شديدة الحساسية لاكتشاف الأضداد الذاتية بالتركيز المنخفض. تم سرد بعض طرق المقايسة المناعية الشعاعية لكشف الأضداد الذاتية في (الجدول 19-8). تستعمل هذه الطرق في فروع أخرى من الباثولوجيا وعلى سبيل المثال لمقايسة الهرمونات.

إن اختبارات الأضداد للدنا مزدوج الطاق (ds DNA) ضرورية لدى توافر الشك بالذئبة الحمامية المجموعية. ويتم اكتشافها بطرق مختلفة تكتنف أكثرها استعمالاً الدنا الموسوم بالكربون المشع 14 والدنا الموسوم باليود المشع 125 أو الدنا الموسوم إنزيمياً. تشير النتائج الإيجابية عادة إلى الذئبة الحمامية المجموعية أو التهاب الكبد المزمن الفعال. يفترق الدنا مزدوج الطاق تدريجياً إلى دنا وحيد الطاق ومن المهم النظر بدقة إلى قيم الارتباط الشاهدة لكل جولة لتحديد النقطة الفاصلة للإيجابية ذات الأهمية. إن اختبار التألق باستعمال جرثوم الشعرورية اللوسيلية *(Crithida luciliae)* نوعي للدنا مزدوج الطاق ولكنه غير حساس حيث يتفاعل المصل في 60٪ من مرضى الذئبة الحمامية المجموعية. تعالج مشكلة التقييس بتوفر عيارات قياسية لمنظمة الصحة العالمية لمضادات الدنا مزدوج الطاق.

هناك ذيفان سمم أفعى يدعى ألفا بانجاروتوكسين يرتبط بقوة إلى مستقبلات الأسيتيل كولين في خلاصة العضلات الهيكلية البشرية. ولقد تم استغلال هذا الذيفان لتوفير مقايسة مناعية شعاعية لأضداد مستقبلات الأسيتيل كولين. يتم وسم ألفا بانجاروتوكسين المنقّى باليود المشع ثم يُعقّد بخلاصة العضلات البشرية. تتفاعل أضداد مستقبلات الأسيتيل كولين مع هذه المادة المستضدية ويمكن ترسيبها باستعمال المصل الضدي للجلوبولين المناعي البشري، هذه المقايسة حساسة ويكون 90٪ من المصابين بالوهن العضلي الوبيل إيجابيين (انظر القسم 17-4) وهناك القليل من الإيجابيات الكاذبة. هذا الفحص أساسي للتشخيص ونافع في مراقبة العلاج المناعي لمرضى الوهن العضلي الوبيل.



(الشكل 19-12): مبادئ المقايسة المناعية الشعاعية بالمقابل لمقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم

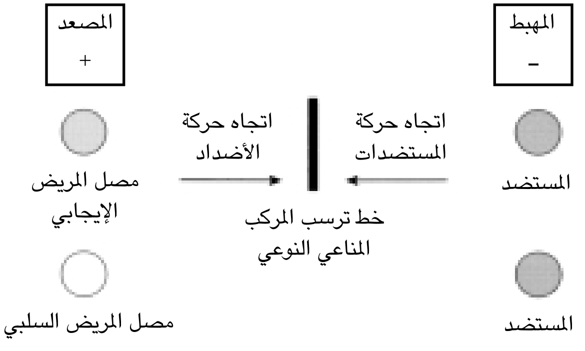
(الجدول 19-8): بعض الأضداد الذاتية المكتشفة بالمقايسة المناعية الشعاعية

الأضداد	الطريقة	النتيجة	الارتباط الإكلينيكي
أضداد الدنا مزدوج الطاق	الربط المباشر دنا ـ الكربون^{14} دنا ـ اليود^{125}	نسبة الربط المئوية أو وحدة دولية/ مل	الذئبة الحمامية المجموعية (انظر الفصل العاشر) التهاب الكبد المزمن الفعال (انظر الفصل الرابع عشر)
أضداد مستقبلة الأسيتيل كولين	الارتباط المباشر لمركب اليود 125ألفا ـ بانجاروتوكسين المركب مع مستقبلات الأسيتيل كولين من خطوط خلية مزروعة	الارتباط المسجل بشكل فمتو مول /لتر (fmol/l) للأضداد النوعية	الوهن العضلي الوبيل (انظر الفصل السابع عشر)

(الجدول 19-9): بعض الأضداد الذاتية المكتشفة بمقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم

الأضداد	المستضد الذاتي الهدفي	العلاقة الإكلينيكية
أضداد الجسيمات الدقيقة الدرقية	بيروكسيداز الدرقية	أمراض الدرقية المناعية الذاتية (الفصل الخامس عشر)
أضداد المتقدرات (M2)	مركب نازعة هيدروجين البيروڤات – E2	التشمع الصفراوي الأولي (الفصل الرابع عشر)
أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي	الطرف الانتهائي C للكولاجين نمط 4	متلازمة جودباستير (الفصل التاسع) التهاب الكلية بمضاد الغشاء القاعدي الكبيبي (الفصل التاسع)
الأضداد مضادة العدلات الهيولية		
ـ الأضداد الهيولية c	بروتيناز 3	الورام الحبيبي لفيجينر (الفصلين التاسع والثالث عشر)
ـ الأضداد حول النواة p	ميلوبيروكسيداز	التهاب الشرايين المجهري (الفصل التاسع)
أضداد الدنا مزدوج الطاق	الدنا مزدوج الطاق	الذئبة الحمامية المجموعية (الفصل العاشر)
أضداد الشحمي الفوسفوري	كارديوليبين	متلازمة أضداد الشحمي الفوسفوري الأولية (الفصل السادس عشر) الذئبة الحمامية المجموعية

يمكن استعمال الإنزيمات أيضاً كواسمات (Labels) عوضاً من النظائر المشعة، ويعرف الاختبار عندها بمقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم أو (ELISA). بشكل عام هذه الطريقة أكثر حساسية ولكنها أقل نوعية (انظر الشكل 19-1) من المقايسة المناعية الشعاعية. وبسبب مشكلة التعامل والتخلص مع ومن النظائر المشعة فإن المؤهلات الخضراء تعني استعمال مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم بشكل متزايد في المقايسة المناعية (الجدول 19-9). وعلى سبيل المثال، وبالرغم من أن الرحلان الكهربائي بالتيار العكسي (انظر أدناه) يبقى القياس الذهبي لكشف وتمييز أضداد المستضدات النووية القابلة للاستخلاص، فإن المقايسة الآلية للامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم التي تستعمل المستضدات المأشوبة النقية قد تصبح الطريقة المختارة.



(الشكل 19-13): الرحلان الكهربائي بالتيار العكسي

الرحلان الكهربائي المناعي بالتيار العكسي
Countercurrent immunoelectrophoresis:

يكتنف الرحلان الكهربائي المناعي بالتيار العكسي الرحلان الكهربائي للمستضدات والأضداد نحو بعضهما البعض. ففي درجة الباهاء الملائمة، فإن المستضدات الحمضية نسبياً سوف تتحرك بشكل سريع نحو المصعد والأضداد

نحو المهبط صيانة لتركيزاتها الأصلية. إذا احتوى مصل المريض أضداداً متعلقة فسوف يتشكل خط ترسب بين الأوعية (الشكل 19-13). أفضل ما يستعمل الرحلان الكهربائي المناعي بالتيار العكسي كاختبار تقصي للأمصال بحثاً عن الأضداد ضد المستضدات النووية القابلة للاستخلاص.

يمكن فيما بعد إثبات نوعية المصل الإيجابي للمستضد برحلان كهربائي مناعي عكسي آخر يجرى بواسطة طريقة أوكتولوني (انظر الشكل 19-14 بالأسفل). تتوفر الأمصال المرجعية المحتوية أضداداً ذات نوعية معلومة للمستضدات النووية القابلة للاستخلاص. توضع خلاصة المستضد في الوعاء المركزي محاطة بالمصل الاختباري الإيجابي و أمصال نموذجية ذات نوعية معلومة. توضع الأمصال المختبرة والنموذجية في أوعية متجاورة. يشير تفاعل الهوية (Identity) إلى أن المصل يحوي نفس النوعية المستضدية.

تحتوي أمصال المرضى أضداداً لأكثر من واحد من المستضدات النووية القابلة للاستخلاص. توجد كل نوعية ضدية عادة في مجموعات فرعية صغيرة فقط من المرضى المصابين بالاضطرابات الروماتزمية وهي مفيدة تشخيصياً (الجدول 19-10).

19-7-2 مادة الخزعة:

قد يُظهر الفحص الهيستولوجي المناعي لعينات الخزعة للنسيج السوي أو المتضرر ترسبات من الجلوبولينات المناعية ناجمة عن أضداد تتفاعل مع الأعضاء أو مع مستضدات نوعية للنسج. هذا المسلك مهم بشكل خاص في تشخيص داء أضداد مضادة الغشاء القاعدي الكبيبي (الفصل التاسع) واضطرابات الجلد الفقاعية (الفصل الحادي عشر). يجب التعامل مع الخزع كما تم ذكره في (الفصل 19-5-5).

(الجدول 19-10): أضداد المكونات المختلفة للمستضدات النووية القابلة للاستخلاص تظهر الأرقام بين الأقواس النسبة المئوية للمرضى في المجموعات المرضية التي تبدي أضداداً قابلة للإظهار U= غني باليوريدين، sRNP = البروتين النووي الريبوزي النووي

المستضد	الهدف الجزيئي	العلاقة الإكلينيكية
سميث (Sm)	بروتينات لبية شائعة لـ U1، U2، U4، U5، U6 من البروتين النووي الريبوزي النووي (sRNPs)	لوحده أو مع أضداد البروتين النووي الريبوزي ـ مجموعة صغيرة من الذئبة الحمامية المجموعية 20٪
البروتين النووي الريبوزي	U1 من البروتين النووي الريبوزي النووي	عيار مرتفع ـ مرض النسيج الضام المختلط 100٪
Ro (SS-A)	Ro رناوي صغير ذو 60 كيلو دالتون رابط للبروتين النووي الريبوزي	الذئبة الحمامية المجموعية سلبية الأضداد مضادة النوى الذئبة الوليدية وإحصار القلب الخلقي الذئبة الجلدية دون الحادة
La (SS-B)	ناهي انتساخ Ro الرناوي	متلازمة شوجرن الأولية
Scl-70	توبوايسوميراز 1 (Topoisomerase 1)	التصلب المجموعي 20٪
Jo-1	هيستيديل سينثاز رنا الناقل	التهاب العضلات، التهاب المفاصل ـ غالباً مع التليف الرئوي

19-8 اختبارات الأرج وفرط التحسس:

تسبب بعض الأضداد لمستضدات غير غازية حدوث ضرر مناعي (فرط التحسس). إن نمط الاختبار المستعمل يعتمد على ما إذا كان هذا الضرر ناجماً عن

آلية متواسطة بالجلوبولين المناعي E (النمط الأول) بشكل مسيطر أو آلية متواسطة بالمركب المناعي (النمط الثالث) والتي تكتنف أضداد الجلوبولين المناعي M أو G.

في الاضطرابات التأتبية مثل التهاب الأنف الأرجي أو الربو الخارجي قد تفيد اختبارات الوخز الجلدي. إن نمط الاختبارات الأكثر ارتباطاً من الناحية الإكلينيكية هي الاختبارات التحريضية بالتحدي الأنفي، القصبي أو الفموي ولكنها قد تكون خطيرة. تناقش هذه الاختبارات في الفصل الرابع. يركز هذا الفصل على الاختبارات المختبرية فقط.

19-8-1 الأضداد من نوع الجلوبولين المناعي E النوعية للمستضد:

إن اختبار طريقة ماص الإشعاع المؤرج (Radioallergosorbent (RAST) technique) (الشكل19-14) يمكن من قياس أضداد الجلوبولين المناعي E النوعية للمستضد. وفي هذه الحالة يُقرن المستضد إلى طور صلب مثل السيلولوز، يمكن كشف أضداد الجلوبولين المناعي E المتفاعلة فقط مع هذا المستضد خاصة بواسطة ضد نوعي لسلاسل إبسيلون (ε) الثقيلة. تتناسب نتائج اختبار ماص الإشعاع المؤرج (RAST) تماماً مع الاختبارات الجلدية ولكنها مكلفة مادياً وذات قيمة إكلينيكية محدودة. ويجب أن تستعمل فقط في حال وجود مضاد استطباب لإجراء الاختبارات الجلدية أو أنها غير مساعدة. وهذا يتضمن الأطفال الصغار، المصابين بالتهاب الجلد الوخيم، المعتمدين على الأدوية التي تغير تفاعلية الجلد مثل مضادات الهيستامين و فيمن يحتمل حدوث تفاعل وخيم لديهم مثل التأق لسمم الزنبور (Wasp). يتم قياس مستويات الجلوبولين المناعي E النوعية للمؤرج كمياً بشكل وحدات اعتباطية/مل، أو بشكل شبه كمي بتصنيف ماص الإشعاع المؤرج (RAST) من 0-6 حيث: 0= سلبي و 1 على الحدود، و 4-6 إيجابي بشدة متزايدة حسب الرقم. إن سهولة إجراء اختبار ماص الإشعاع المؤرج (RAST) يجب أن لا يُضخم من قيمته في تقييم المرضى المصابين بالأرج.

19-8-2 الجلوبولين المناعي E الكلي في المصل:

إن قياس الجلوبولين المناعي E الكلي في المصل مفيد في المملكة المتحدة فقط في المرضى الذين يُشك بإصابتهم بالاحتشار الطفيلي، وذو قيمة بسيطة في التفريق بين الاضطرابات المثارة أو غير المثارة بالجلوبولين المناعي E (انظر الفصل الرابع). ويتم إنجاز ذلك عادة بالمقايسة المناعية الشعاعية أو المقايسة المناعية الإنزيمية لأن مستوى الجلوبولين المناعي E السوي في المصل شديد الانخفاض (< 120 وحدة دولية/ مل). هذا الاختبار دقيق و محكم بالرغم من أنه مكلف ويجب أن لا يجرى إلا نادراً.

19-8-3 الأضداد المرسبة (Precipitating antibodies):

تكون الأضداد المرسبة لمستضدات نوعية من نوع الجلوبولين المناعي M أو G عادة. إن استقصاءات التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي (انظر الفصل الثالث عشر) تستلزم إجراء اختبارات لمثل هذه الأضداد. تجرى اختبارات الترسيب بواسطة طريقة أوكترلوني (Ouchterlony)، وهي طريقة غير حساسة ولكنها رخيصة مقارنة مع المقايسة المناعية الشعاعية. توضع خلاصات المستضدات المتعلقة في الأوعية الخارجية (الشكل 19-15) ومصل المريض في المركز. وبعد عدة أيام يتم فحص الصفيحة بحثاً عن الرسابات المتشكلة بسبب تعقد الأضداد مع المستضدات. تتوفر بعض المستضدات شائعة الاستعمال (الشكل 19-15) بشكل تجاري ولقد تم توطيد برنامج ضمان الجودة الخارجي الوطني في المملكة المتحدة. عندما يشك بوجود مادة غير معتادة كمسبب لأعراض المريض فمن الأفضل استعمال خلاصة بسيطة لتلك المادة كمستضد في اختبار الترسيب.

19-9 تقييم اللمفاويات:

هناك نمطين من الاختبارات المستخدمة لتقييم الخلايا:

1- تعداد الأنماط المختلفة من الخلايا

2- التقييم في المختبر لوظائفها المستقلة

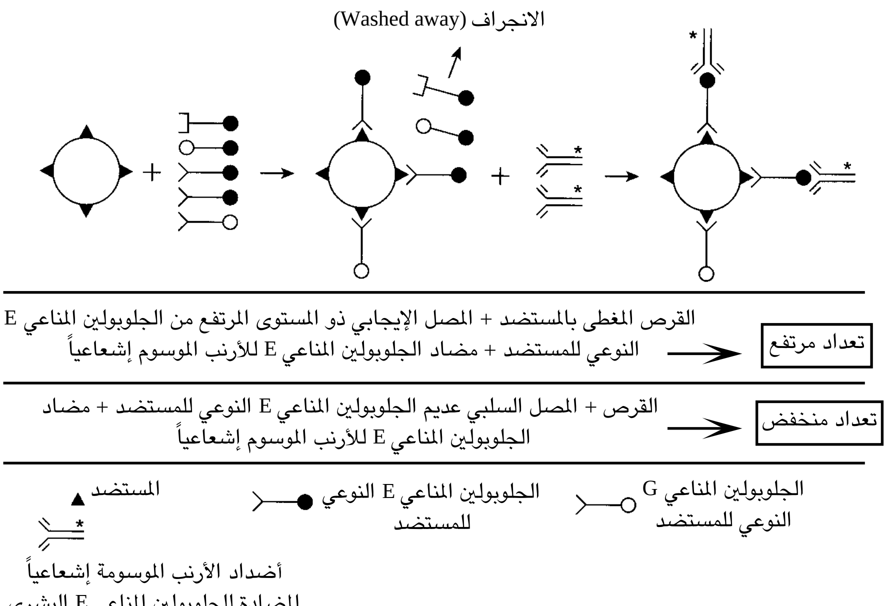
1-9-19 التعداد الكمي للمفاويات:

إن دراسة تجمعات اللمفاويات قد أصبحت ممكنة عندما أُظهِر أنها تبدي واصمات سطحية خلوية مختلفة. إن تعداد التجمعات الفرعية للمفاويات التائية والبائية أساسي في العوز المناعي (انظر الفصل الثالث). ومفيد في أمراض التكاثر اللمفاوي (انظر الفصل السادس). إن عدد اللمفاويات التائية +CD4 الجائلة (الفصل الثالث) هو عامل منذر قوي في عدوى ڤيروس العوز المناعي البشري ويستعمل كواصمة بديلة لتقييم تطور المرض والحاجة للعلاج و كذلك مدى الاستجابة لهذا العلاج المضاد لڤيروس العوز المناعي البشري. إن برامج تقييم الجودة الوطنية والدولية قيد العمل.

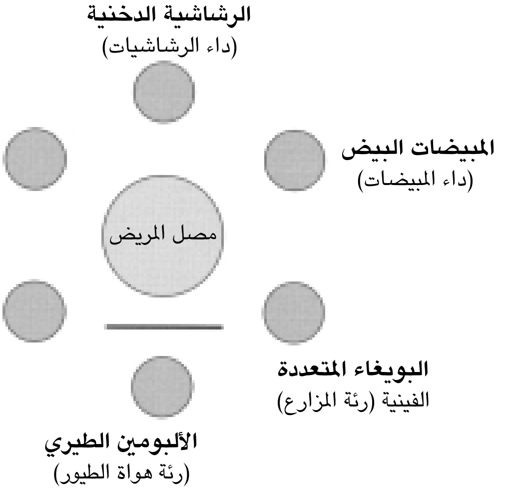
يجب إجراء جميع التقييمات على دم طازج يحوي مضاد للتخثر والأفضل بعد الترتيب المسبق مع مختبر المناعيات. تستعمل أضداد أحادية النسيلة لتمييز اللمفاويات البائية والتائية في الدم المحيطي البشري. تميز هذه الأمصال المضادة مستضدات جزيء التفريق العنقودي CD (انظر الفصل الأول) المعبّرة بشكل وصفي ـ ولكن ليس بشكل فريد ـ بخلايا من سلالة معينة وبمراحل معينة من التمايز. تميز الخلايا و يتم عدها بواسطة مفراس خلوي (Cell scanner) آلي مفعّل بالتألق (أو عداد الكريات الجرياني Flow cytometer) الذي يقيس التألق الناجم عن كل خلية موسومة. تُحضن قسامات (Aliquots) من الدم الكامل مع أضداد أحادية النسيلة موسومة بشكل ملائم. يتم رشف الخلايا إلى الجهاز وتُحاط بسائل غمدي يجبر الخلايا على الانسياب عبر الحجرة في ملف مفرد أمام حزمة ليزرية وحاسات ضوئية. يتم كشف الضوء الصادر عن الصباغ التألقي المثار على سطح الخلية بواسطة الحاسة الضوئية ويتم تحليله بواسطة برماج حاسوبي على متن الجهاز. يمكن مطابقة الجهاز بكواشف تلائم عدد من أصباغ التألق المختلفة ـ والوسم الثنائي أو الثلاثي.

تختلف التجمعات الخلوية من حيث الحجم والتحبب. يمكن استعمال هذه الخواص لتمييز التجمع الخلوي المهم في مستعلق من الخلايا المختلطة أو الدم الكامل، قبل تحليله بواسطة الأضداد أحادية النسيلة. يمكن استعمال حدود نوعية لحجم و تحبب الخلايا لتبوب (To gate) التجمع الخلوي مع ضمان اقتصار

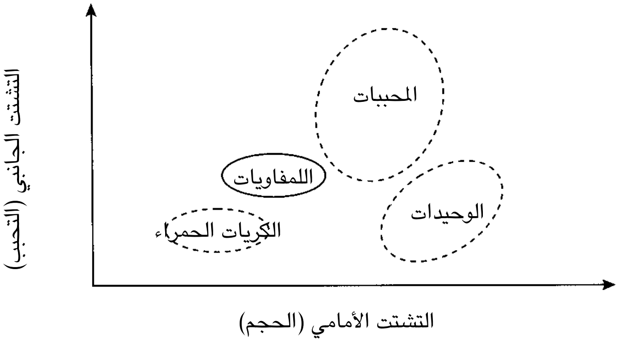
التحليل الأوسع على هذه الخلايا (الشكل 19-16) ثم تُعرض المعلومات كسلسلة من المنسـجـات المرتسـمـيـة (Profile histogram) مع إظهـار شـدة التـألق المتـولد عن الأضداد أحادية النسيلة على المحور الأفقي وعدد الخلايا على المحور العمودي. إذا اسـتـعـمل الوسم المضـاعف يمكن الحـصـول على اخـتـطاط (Plot) نقطي للخـلايا المستقلة حيث تُخَط كثافة التألق لصبغة ما ضد كثافة التألق لصبغة أخرى (الشكل 19-18). يتم إظهار نسب الخـلايا التي تتفاعل مع كلا الضدين أو مع أحدهما أو لا تتفاعل أبداً حسب كثافة النقاط، وتتولد النتائج الكمية بواسطة حاسوب الجهاز. يجب تمثيل النتائج دائماً بأرقام مطلقة على أساس تعداد الخلايا البيضاء الكلي. بالرغم من أن عدادات الكريات الجـريانية باهظة الثمن لكن الحـصـول على النتائج يكون سريعاً وسهلاً لدى استعمالها من قبل خبير. كما أن النتائج دقيقة جداً بسبب العدد الضـخم للخلايا المعدودة. تجب الملاحظة أن قيم مجموعات اللمفاويات في الأطفال تختلف بشكل مهم عن البالغين وكذلك حسب العمر وخاصة في الأشـهر الاثني عشرة الأولى من الحياة.



(الشكل 19-14): مبدأ قياس الأضداد من نوع الجلوبولين المناعي E النوعي للمستضد



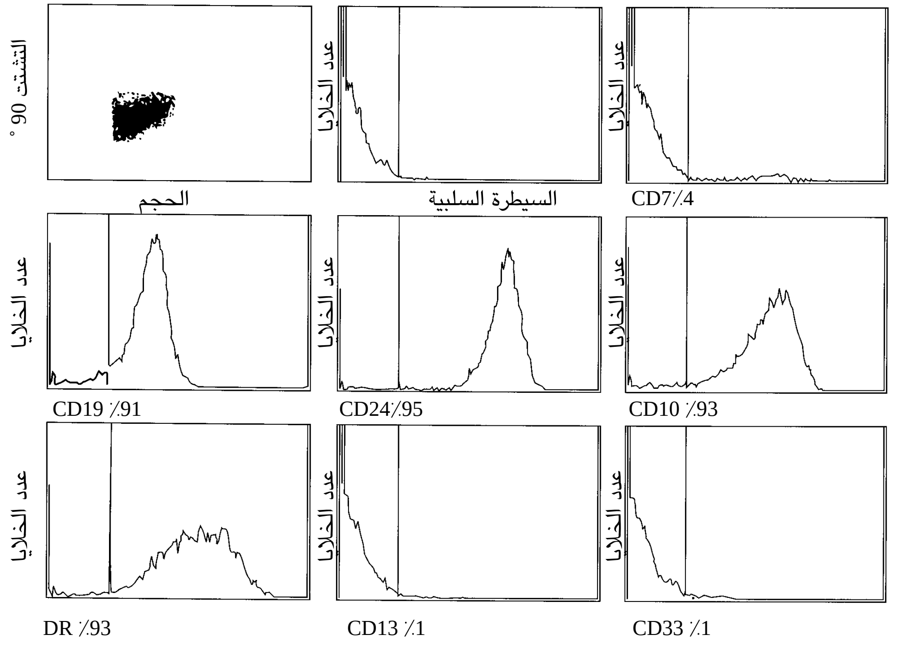
(الشكل 19-15): اكتشاف الأضداد المرسِّبة في التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي. يملك المريض أضداد مرسِّبة للألبومين الطيري، مما يوحي بإصابته برئة مُربي الطيور



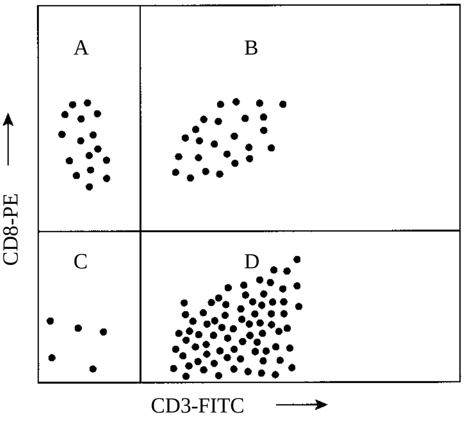
(الشكل 19-16): تبوب (Gating) التجمعات الخلوية. يتم تحليل التجمع الخلوي للتشتت الأمامي والجانبي 90٪ تُعد كل خلية بهذه الطريقة ويعاد تمثيلها بواسطة نقطة على المخطط (الاختطاط النقطي) ويشكل كل تجمع خلوي عنقود منفصل من النقاط. يمكن اختبار أحد العناقيد (مثل: اللمفاويات) أي: التبوب، لمزيد من التحليل بواسطة واصمات التألق وتجاهل عناقيد خلوية أخرى.

19-9-2 الاختبارات الوظيفية:

يجب أن لا تُجرى اختبارات وظيفة اللمفاويات في المختبر إلا إذا أوحت المظاهر الإكلينيكية بشذوذ المناعة المتوسطة خلوياً. لذلك فإن هذه المقايسات أساسية لدى الشك بحالات عوز الخلية التائية المناعي فقط ومن الضروري مناقشة الموضوع مع المختبر قبل ذلك.

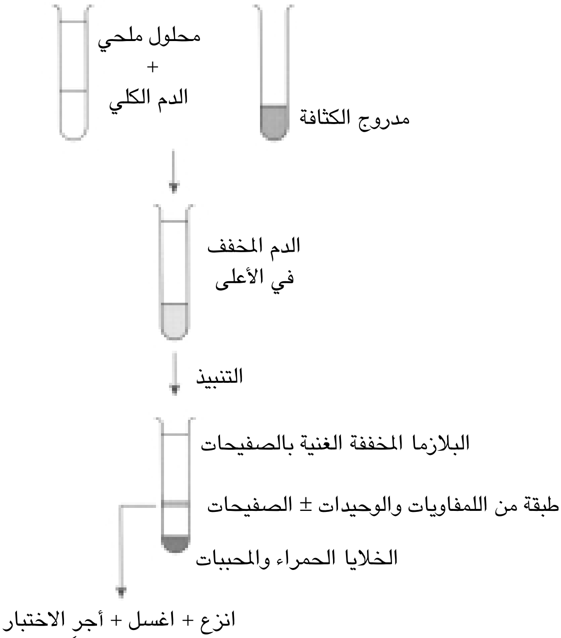


(الشكل 19-17): منسج (Histogram) للتلون بالتألق المناعي لخلايا نقي العظم في حالة ابيضاض الدم الحاد. إن المحور X يمثل كثافة التألق، أما المحور Y فيمثل عدد الخلايا، إن النسبة المئوية للخلايا الإيجابية مبنية على منزلة ركاضة (Cursor set) للمراقبة السلبية. يشاهد التجمع المبوَّب (الأرومات) في الاختطاط النقطي (Dot plot) (أعلى اليسار). هذه الأرومات من مستضدات الصف الثاني من مستضد الكريات البيض البشرية +CD19+,CD24+,CD10.



(الشكل 19-18): التألق المناعي ثنائي اللون. تم حضن مستحضر خلوي مع ضدين مختلفين أحاديي النسيلة (MAB) مرتبطين بأصباغ تألقية مختلفة، أحدهما مضاد CD3 الموسوم بالتألق (Anti CD3-FITC) والآخر فايكواريثرين الواسم لمضاد CD8 (Anti-PE). تصطبغ الخلايا في المربع 1 بمضاد CD8 فقط والتي في المربع 4 بمضاد CD3 فقط أما في المربع 3 فلا تصطبغ الخلايا بأي من الضدين ولكنها في المربع 2 خلايا لمفاوية تائية من نمط +CD3 و +CD8

يمكن إجراء هذه الاختبارات باستعمال الدم الكامل أو اللمفاويات المعزولة. وفي كلتا الحالتين يلزم أن يكون الدم طازجاً وحاوياً مضاد التخثر لأن الخلايا المختبرة هي خلايا عيوشة. تتم تنقية اللمفاويات من الدم الكامل بواسطة تطبيق الدم الممزوج بالهيبارين إلى مدروج كثافة. ولدى التنبيذ تغوص الخلايا الحمراء والمفصصة عبر المدروج تاركة اللمفاويات وبعض الوحيدات الملوّثة في شريط سهل التمييز في أعلى المدروج (الشكل 19-19)، يتم رشف الشريط وتغسل الخلايا.



(الشكل 19-19): فصل اللمفاويات عن الدم الكلي بالتنبيذ المدروج الكثافة

(الجدول 19-11): اختبارات سبل تفعيل اللمفاويات التائية

العامل المنبه	المثال	سبيل التفعيل	نوعية الاستجابة	الحاجة للتعرض المسبق
المستضد	المشتق البروتيني المنقى للسل (PPD)	مستقبلات الخلايا التائية	نوعي	نعم
محدث التفتل النباتي (Plantmitogen)	راصة دموية نباتية (Phytohaemagglutinin) (PHA)		غير نوعي	لا
الأضداد أحادية النسيلة	مضادة CD3	مركب مستقبلات الخلايا التائية / CD3 TcR/CD3 complex	غير نوعي	لا
استر الفوربول وكالسيوم إينوفو	فوربول ميرستات أسيتات وإينوميسين	سبيل تنبيغ الإشارة القاصي لمركب مستقبلات الخلايا التائية/ CD3	غير نوعي	لا

عندما يتم تفعيل اللمفاويات بمواد معينة، يستجيب عدد قليل من اللمفاويات الهاجعة بالتحول إلى خلايا أرومية خلال عدة أيام، تدعى هذه العملية تحول اللمفاويات (Transformation) (انظر الفصل الأول). إن المواد المنبهة ذات أنماط أربعة (الجدول 19-11)، يتم قياس الاستجابة التكاثرية بتضمين (Incorporation) الثيميدين المشع في الدنا أو بتمثيل واصمات سطح الخلية مثل CD69 المشاهد على الخلايا المفعلة بعد عدة ساعات. يلزم لهذه الفحوصات تسهيلات الزراعة النسيجية وهي مضيعة للوقت ومكلفة. إن اختلافات الوجيبات ونقص المعايير القياسية يجعل مقاربة النتائج صعبة بدون وجود مراقبة صارمة.

من الممكن قياس أعداد كبيرة من السيتوكينات الذوابة أو داخل الخلية، الإنترلوكينات، جزيئات الالتصاق السطحي أو المستقبلات و الرنا الناقل الخاص بها. هذه المقايسات متوفرة حالياً وغير غازية ولكن يجب اعتبارها كاستقصاءات خاصة بالأبحاث وليست ذات قيمة إكلينيكية مثبتة في أي اضطراب.

10-19 تقييم العدلات ووحيدات النواة:

1-10-19 تعداد العدلات ووحيدات النواة:

يمكن حساب الأرقام المطلقة لهذه الخلايا بسهولة من تعداد الخلايا الدموية الكلي والتمايز.

2-10-19 الاختبارات الوظيفية:

إن اختبارات وظيفة العدلات أساسية في المرضى المصابين بعداوى راجعة أو وخيمة بالعنقوديات أو الفطريات. يمكن فصل العدلات من الدم الكلي باستعمال طريقة التثفيل (Sedimentation) وتجزيء الخواص الوظيفية في سلسلة من الخطوات الرئيسية (الشكل 19-20).

إن البروتينات السطحية التي تتواسط التصاق العدلات إلى بطانة الأوعية من عائلة (β2 integrin) (انظر الفصل الأول). تملك البروتينات سلسلة بيتا مشتركة

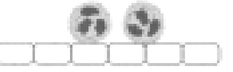
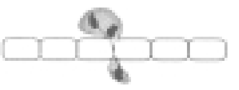
(CD18) التي تشترك مع سلاسل ألفا المختلفة (CD11a,CD11b,CD11c) لكي تشكل مثنويات مغايرة بما في ذلك مستضد وظيفة العدلات رقم 1. (LFA-1:CD11a/CD18) ومستقبلة المتممة 3 (CR3 : CD11b / CD 18). في حال عوز التصاق الكريات البيضاء هناك عيب جيني في CD18 مع وجود مستقبلات غير وظيفية تمنع التصاق العدلات السوي إلى بطانة الأوعية. تعبر هذه الواصمات بشكل مختلف على العدلات رغم أن اكتشاف CD18 يعول عليه وغياب هذه الواصمة يكون مهماً.

الانجذاب الكيميائي هو الحركة الهادفة للخلايا نحو جاذب ما،وهو الكازيين أو الببتيد التخليقي (f-Met-Leu-Phe) عادة. يمكن اختبار قدرة مصل المريض على توليد عوامل الجذب الكيميائي بواسطة حضانة مصل طازج مع ذيفان داخلي. في النمط الأمامي القائد من المقايسة تفصل الخلايا المفترض فحصها عن منبه الجذب الكيميائي بواسطة غشاء مرشح. وبعد الحضانة يتم رفع الغشاء المرشح ثم يثبت ويصبغ. يمكن قياس المسافة التي هاجرتها الخلايا عبر المرشح باتجاه المنبه باستعمال مجهر ضوئي نمطي. لا يستعمل الانجذاب الكيميائي بشكل روتيني ولكنه قد يكون مساعداً كمقايسة للأبحاث.

البلعمة (Phagocytosis) هي ابتلاع المادة الغريبة. يمكن تحديد هذا الابتلاع بواسطة حضانة الخلايا المبلعمة مع جسيمات خاملة مثل خرزات اللاتكس، الخمائر أو الجراثيم. يمكن رؤية الجسيمات أو الجراثيم داخل الخلوية بالمجهر. تسمح الدراسات المتصالبة مع استعمال الشاهد السوي باختبار قدرة خلايا المريض على بلعمة جزيئات مطهوة بالمصل السوي، بينما يتم اختبار قدرة مصل المريض على طهاية الجسيمات لكي يتم تناولها من قبل العدلات السوية، هذه المقايسات لا تزال خاصة بالأبحاث.

يمكن قياس الفعالية الإنزيمية داخل الخلوية المرافقة للهبة التنفسية (Respiratory burst) بواسطة قتل الجراثيم. تكتنف مقايسة القتل داخل الخلوي القياسية حضانة الكريات البيض مع كائنات عيوشة مثل العنقوديات الذهبية. وبعد الحضانة، تُغسل الخلايا وتنبذ لإزالة الكائنات الحية خارج الخلايا. فيما بعد يتم زرع البكتريا التي ابتلعت و لم تُقتل بواسطة حل الخلايا بالماء المقطر لكي تتحرر البكتريا المبتلعة على الأجار المغذي. بفرض أن البلعمة كانت سوية فإن عدد الكائنات

العيوشة يعكس بشكل عكسي قدرة القتل داخل الخلايا.

الوظيفة	الاختبار	ملاحظات
الالتصاق  الهجرة 	تعبير CD18/CD11b	مختلة في عوز التصاق العدلات
الانجذاب الكيميائي  «الزحف»	الانجذاب الكيميائي ـ طريقة القيادة للأمام ـ تحت الأجاروز	العيب الأولي نادر جداً العيوب الثانوية عابرة في العدوى، الحروق والرضوح
البلعمة  «الابتلاع»	الطهاية والبلعمة للمبيضات البيض أو السكيراء الجلوية (Saccharomyces cerevisiae)	مفيدة لكشف العيوب المصلية في الطهاية
الهبة التنفسية 	ـ اختبار نتروبلوتترازوليوم ـ اللمعان الكيميائي (Chemiluminescence) ـ إرجاع ثنائي هيدرورودامين (بواسطة عداد الكريات الجرياني) ـ مقايسة قتل الجراثيم	العيب الأولي ـ الداء الورامي الحبيبي المزمن العيوب الثانوية عابرة في العداوى، الحروق، الرضح وسوء التغذية

(الشكل 19-20): الخطوات المفتاحية في وظيفة العدلات مع الاختبارات المخبرية المتعلقة

إن اختبار نتروبلوتترازوليوم (NBT) يقيس قدرة خلايا البلعمة على بلع وإرجاع هذه الصبغة الصفراء الذوابة إلى بلورات زرقاء داخل الخلايا. تضاف عدلات منفصلة إلى محلول يحوي NBT ومنبه بالذيفان الداخلي. يمكن إظهار الخلايا مجهرياً لعد الكريات المفصصة الحاوية البلورات الزرقاء. هذا اختبار تقصي سهل ومتوفر بشكل واسع وأساسي لاستبعاد الداء الورامي الحبيبي المزمن (انظر القسم 3-4) (والحالة 3-5) يمكن قياس الهبة التنفسية للمحببات أيضاً

بإرجـاع ثنائي هيـدروروودامين (DHR) إن تفـعـيل المحـبـبـات المحـملة بثنائي هيدروروودامين يولد متوسطات أكسجينية تفاعلية تتفاعل مع ثنائي هيدروروودامين، ويمكن قياس الازدياد الناتج في التألق بعداد الكريات الجرياني. في الشكل المرتبط بالجنس من الداء الورامي الحـبـيبي المزمن يبـدي الحـاملـين تجـمـعـات نوعين من الخـلايا: إحداهما تتفاعل مع ثنائي هيدروروودامين والأخرى لا تفعل ذلك، بينما لا تستطيع العدلات المأخوذة من الصبيان المصابين أن تتفاعل مع ثنائي هيدروروودامين (انظر القسم 3-4).

19-11 تقنية الدنا المأشوب في علم المناعة الإكلينيكي:

إن التقدم في علم البيولوجيا الجزيئي له إشـارات هـامة لتشـخيص وعلاج الأمراض المناعية.

19-11-1 تحليل الدنا:

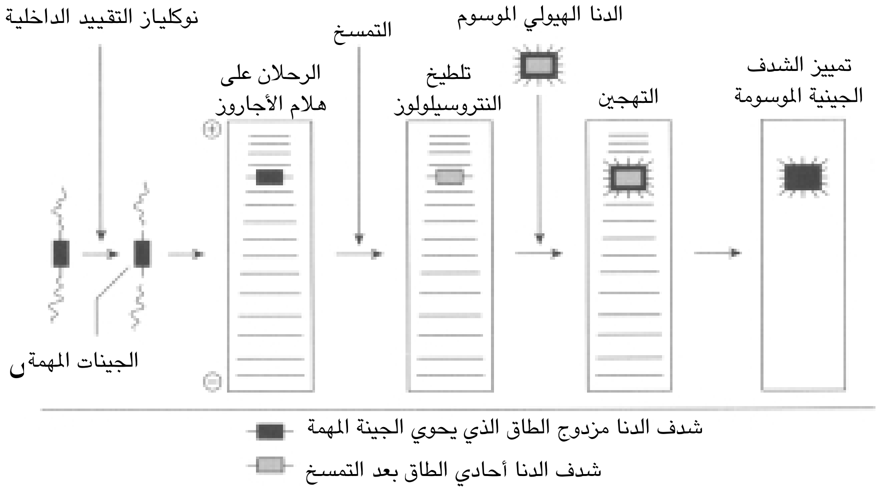
في الباثولوجيا الجزيئية تستعمل قطع معروفة فريدة من سلاسل الأحماض النووية كمسابر (Probes) دنا لتحديد وجود المتواليات المتممة للدنا (أو الرنا) في عينات المرضى. يتكون الدنا الهدفي من آلاف الأسس النوكليوتيدية وتفاعلية المسبار (دنا أحـادي الطاق) مع الهدف المتمم ـ تهجين الدنا (DNA hybridization) ـ هو التآثر بين الجزيئات الأكثر نوعية المعروف بين الجزيئات الكبيرة الحيوية.

تبقى الأحماض النووية سليمة في النسج الطازجة المجمدة المثبتة بالفورمالين والمطمـورة بالبـارافين. وفي طريقـة التـهـجين فـي الموضـع (In-situ hybridization) تضـاف مسـابر دنـا بشكل مباشـر إلى المقاطع النسيـجية على الشـرائح المجـهرية. المبدأ مماثل أسـاسـاً لطرق تهجين الدنا الأخرى مـاعدا أن المقاطع النسيـجية يجب أن تخضـع أولاً لإزالة البـارافين والهـضـم الحـال للبـروتين لتـعـرية الأهداف الحـمـضـيـة النووية داخل الخلية.

إن نوكليـازات التقييد الداخلية (Restriction endonuceases) هـي إنزيمات تشطر الدنا في مقرات متعلقة بشكل نوعي بمتواليات النوكليوتيد. يسمـح استعمال

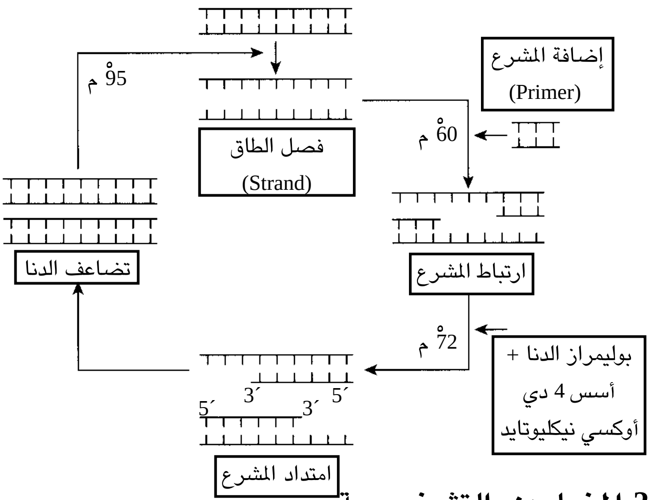
الإنزيمات مختلفة النوعيات لشدف الدنا الحاوية جينات معينة لأن تفصل عن باقي جزيء الدنا.في طريقة التلطيخ حسب «ساوثرن» (Southern blotting) (الشكل 19-21)، يتم ترحيل شدف الدنا المشطورة بواسطة نوكليازات التقييد الداخلية كهربائياً على هلام الأجاروز، تهاجر الشدف الأصغر بشكل أبعد من الشدف الأكبر. وتحتوي واحدة من هذه الشدف الجينة المهمة. إن التمسخ (Denaturation) القلوي لشدف الدنا يزيل التفافها وبذلك فإن الدنا أحادي الطاق الناتج سوف يهجِّن مع قطع متممة من الدنا بعد نقله إلى مرشح نتروسيلولوزي خاص. إن تلطيخ الهلام بمرشح نتروسيلولوزي يثبت شدف الدنا في نفس المواضع التي تشغلها بعد الرحلان الكهربائي. إن المسبار الموسوم شعاعياً الحاوي الدنا والمعروف أنه متمم للدنا المهمة سوف يهجن إليها ويمكن تمييز الشدف بعد ذلك بتصوير الإشعاع الذاتي لمرشح النتروسيلولوز. تستعمل طريقة التلطيخ حسب «ساوثرن» نفس المبدأ لنقل الرنا عوض الدنا من الهلام إلى اللطخة.

في العديد من الاضطرابات الجينية يكون العيب مجهولاً وإنتاج المسابر النوعية للجينات غير عملي وعلى كل حال. وفي مثل هذه الحالات قد تكون الجينة المسببة للداء متصلة بشكل وثيق إلى مقر التعرف لنوكلياز تقييد داخلية معينة. إن تغيرات غير مؤذية في متواليات الدنا قد تكون مبعثرة عبر المجين البشري والتي قد تنتج مقرات نوكلياز تقييد داخلية جديدة أو تزيل أخرى قديمة. إن شدف الدنا المنتجة بواسطة إنزيم تقييد معين سوف تكون لذلك مختلفة الطول في الأشخاص المختلفين. ويدعى ذلك تعدد الأشكال الطولية لشدف التقييد (Restriction fragment length polymorphism;RFLP) وتُورث بشكل مندلي بسيط. يوفر تعدد الأشكال الطولية لشدف التقييد عدداً كبيراً محتملاً من واصمات الاتصال لتتبع أثر الجينات المنتجة للأمراض في العائلات بدون معرفة أي شيء عن الجين نفسه.



هذه الطرق قد تم تجاوزها بشكل كبير بعد التقدم الكبير في تكنولوجيا الدنا المأشوب المدعو بتفاعل سلسلة البوليمراز (Polymerase chain reaction; PCR) وهي طريقة للتضخيم المذهل للدنا الهدفي قبل شطره بإنزيم التقييد (الشكل 22-19)، تضاف مشرعات (Primers) متممة قليلة النوكليوتيدات من كلا طرفي الدنا الهدفي إلى العينة المتمسخة بالإضافة إلى بوليمراز الدنا المقاوم للحرارة. إذا كانت المتوالية المستهدفة موجودة يُطوَّع (Anneal) المشرع إليها ويوفر نقطة بدء للبوليمراز لأن يبدأ تخليق الدنا ثنائي الطاق. يتم تمسخ (Denatured) الدنا مزدوج الطاق المخلّق حديثاً بعد ذلك بالتسخين ويُعرّض ثانية إلى إنزيم البوليمراز في درجة حرارة أقل. بهذه الطريقة يمكن أن ترتبط الجزيئات المخلّقة حديثاً والدنا الأصلي ثانيةً مع المشرع و تعمل كمرصاف (Template) لجولات أخرى من تخليق الدنا. وبعد إكمال حوالي ثلاثين دورة، والتي تستغرق 2-3 ساعات كإجراء آلي، يتم تضخيم المتوالية المستهدفة النوعية بما يزيد عن 1 مليون طية. هذه الطريقة القوية والحساسة يمكن أن تكشف متوالية الدنا النوعي من خلية واحدة (مثل: اللمفاوية، النطاف)، العينات الباثولوجية المثبتة وبقع الدم الجافة. مساوئ هذه الطريقة فيما إذا تلوث مزيج التفاعل بآثار من الدنا من مصادر أخرى فإن ذلك قد يؤدي لنتائج إيجابية كاذبة.

5´



ـاح)

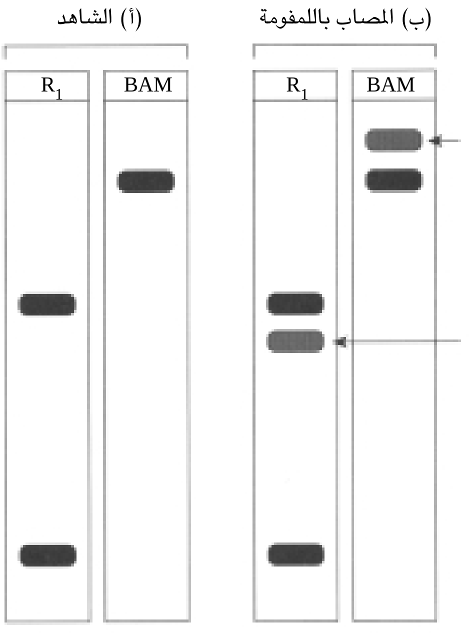
2-11-19 المضامين التشخيصية:

أدت تكنولوجيا الدنا المأشوب إلى تغير كبير في منهجيات التنميط النسيجي (انظر الأسفل) وتوفير التشخيص الدقيق للمرض الجيني بما في ذلك استخدام النسج قبل الولادة المستحصلة بأخذ عينات من الزغابات المشيمائية، تنظير الجنين أو بزل السلى. كما تستطيع أن تكشف الحالات قبل الإكلينيكية للاضطرابات الكروموسومية الجسدية السائدة ذات الحدوث المتأخر والإناث حاملات الحالات المرتبطة بالجنس بما في ذلك بعض أنماط العوز المناعي الخِلقي (انظر الفصل الثالث). أثبت تفاعل سلسلة البوليمراز قيمته الخاصة في التشخيص السريع لأمراض العداوى والدراسة الجينية المناعية. وأحد الأمثلة هو اكتشاف جينوم ڤيروس العوز المناعي البشري في المرضى الذين لا يمكن كشف إيجابية الإصابة لديهم بالطرق النمطية مثل الرضع المولودين لأمهات منعديات بڤيروس العوز المناعي البشري. إن الحساسية الكبيرة لتفاعل سلسلة البوليمراز (PCR) وسهولة استعماله مع عينات متعددة للمريض يمكن من تمييز متواليات الدنا البشرية أو الڤيروسية الحرجة التي لا يمكن اكتشافها بطرق أخرى.

تستعمل دراسات مراتبة الجينات (Gene rearrangement) بشكل متزايد لتحليل منشأ اللمفاويات المحتملة الخبث التي ينقصها واصمات الخلايا التائية

والبائية الاعتيادية. يرتبط النضج السوي للمفاويات مع مراتبة الجينات الجسدية (انظر الفصل الأول) لمركبات السلاسل الثقيلة والخفيفة للجلوبولينات المناعية في الخلايا البائية وفي مركبات جينة مستقبلات الخلية التائية في الخلايا التائية. إن مراتبة الجينات عشوائية ولذلك فإن ترتيب الجينات المراتبة يختلف من خلية إلى أخرى. يتسبب التوسع النسيلي للخلية الورمية في مراتبة متماثلة لكل الخلايا من هذا النسيل. من الممكن تمييز التجمعات النسيلية وتفريقها عن التكاثر متعدد النسائل باستعمال التلطيخ حسب «ساوثرن». يمكن لهذه الطريقة أن تكشف أحادية النسيل عندما تعد الخلايا النسيلية 5٪ أو أقل من التجمع الخلوي.

إن مراتبات جينة مستقبلة الخلايا التائية هي السبيل غير المورفولوجي الأكثر دقة لتشخيص خباثات الخلية التائية (الشكل 19-23) وقبل وجود هذا السبيل فإن التشخيص المعتمد على المورفولوجيا والتنميط الظاهري المناعي مع الأضداد أحادية النسيلة كان يفشل دائماً في كشف أحادية النسيل.



(الشكل 19-23): دراسات مراتبة جينة مستقبلة الخلية التائية بواسطة طريقة التلطيخ حسب «ساوثرن». يتم هضم الدنا بالإنزيمات Eco R1 (ر1) و Bam H1 (بام). يبدي الشاهد (أ) شرائط خطية لكلا الإنزيمين، لكن المصاب باللمفومة (ب) تتم مراتبة الشرائط [illegible] (المشار إليها بسهم).

19-12 اختيار التوافق النسيجي

[illegible] ...ء [illegible] تضداد

[illegible] والخلايا الأخرى لكن تلك الخاصية

(HLA) هي الأكثر أهمية (انظر الفصل الأول).

توجد هذه المستضدات على جميع أنسجة الجسم لكن تركيزها المرتفع على اللمفاويات الدموية المحيطية يمكن من إجراء الدراسات الجينية المناعية بسهولة على هذه الخلايا. وبعكس جملة ABO في الكريات الحمراء فليس هناك أضداد مضادة عفوية الحدوث لمستضد الكريات البيض البشرية (هلا). إن كواشف التنميط السيرولوجي هي أضداد أنتجت نتيجة التمنيع خلال النقل أو الحمل أي الأضداد الخيفية.

إن الاختبار المستخدم بشكل شائع لكشف مستضدات الصف الأول من مركب التوافق النسيجي الرئيسي سيرولوجي وهو اختبار السمية الخلوية اللمفاوية المكروية (Microlymphocytotoxicity) تحضر اللمفاويات العيوشة على مدروج كثافة كما وصف (الشكل 19-18)، تمزج بعد ذلك قسامات من خلايا المريض مع مصول التنميط المختلفة في أوعية منفصلة وتضاف المتممة (عادة مصل الأرنب السوي)، وبعد الحضانة بدرجة حرارة 37°م فإن الخلايا المميزة بواسطة الأضداد يتم القضاء عليها بالانحلال المثار بالمتممة. إذا كانت أغلب الخلايا (< 90٪) في الأوعية قد قتلت فإن هذه الخلايا التي تحمل مستضدات مستضد البيض البشرية ذات العلاقة يتم التعرف عليها بالأضداد المنمطة في ذاك الوعاء.

أدى تطبيق الطرق الجزيئية في التنميط النسيجي لتغير جوهري في طرق تنميط الصف الثاني من مركب التوافق النسيجي الرئيسي ولهذه الطرق ميزات متعددة على التنميط المصلي (الجدول 19-12) في البداية استخدمت طرق التلطيخ حسب «ساوثرن» لتمييز تعدد الأشكال الطولية لشدف التقييد (انظر القسم 19-11-1) والتي تتعلق بنوعيات مميزة معلومة سيرولوجية (HLA DR/DQ) وخلوية (HLA DW). على كل حال وفي الوقت الحاضر فإن أغلب مراكز تنميط مستضد الكريات البيض البشرية تستعمل التضخيم الإنزيمي لموضع معين في جينات الصف الثاني من المستضدات DR/ DQ من مستضد الكريات البيض البشرية باستعمال تفاعل سلسلة البوليمراز والتحليل التالي للمنتجات بالمسابر الموسومة شعاعياً النوعية لمتوالية جينية خاصة (قليل نوكليوتيد نوعي للمتوالية).

هذه الاختبارات متوفرة في المراكز التخصصية فقط حيث تكون الدراسة

الجينية المناعية ضرورية لإجراء زرع الأعضاء ونقي العظم، وهي مضيعة للوقت ومكلفة وتحتاج لخبرة ومهارة معتبرة لمقاربة النتائج. الاستشارة المسبقة ضرورية ويجب إرسال الدم الكامل الطازج مع مضاد التخثر مباشرة إلى المختبر. يفيد تنميط مستضد الكريات البيض البشرية (هلا) لتحديد المستضد B27 لدى الشك بالتهاب الفقار المقسط (Ankylosing spondylitis). لا يزال استعمال تنميط مستضد الكريات البيض البشرية في أمراض أخرى تخمينياً ومهم للأبحاث فقط.

(الجدول 19-12): مزايا تنميط الدنا على الطرق المصلية

* علاقة أفضل مع النتائج الإكلينيكية في الزرع
* معلومات إضافية حول الاختلاف الجيني
* يمكن إثبات وجود الزيجوت متماثلة الألائل
* قلة الشخصانية في مقاربة النتائج
* أسهل إجراء
* يمكن نقل عينات الدنا بشكل سهل بين المختبرات
* لا تعتمد على عيوشة اللمفاويات ونمطها
* يمكن تخليق مسابر الدنا بشكل رخيص الثمن أو إعادة تكوينها
* ليس من الضروري التقصي المستمر للتنميط المصلي للمصول الضدية الخيفية
* يمكن إنجاز تنميط الدنا في وجيبات اقتصادية

* قراءات للاستزادة:

- Anderrson M, Alvarez-Cermeno J, Bemardi G, et al. (1994) Cerebro-spinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57,897-902.
- Dyer P & Middleton D (eds) (1993) *Histocompatibility Testing. A Practical Approach.* IRL Press, Oxford.
- Lavabre-Bertrand T (1996) Flow-cytometric quantitation in chronic leukemias. *Eur. J. Histochem*. 40 (Suppl 1), 33-8.
- Miles J, Charles P & Riches P (1 998) A review of methods available for the identification of both organ-spedfic and non-organ-specific autoantibodies. *Ann. Clin. Biochein*. 35,19-47.
- von Mühlen CA & Tan EM (1995) Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin. Arthritis Rheum.* 24,323-58.
- Rose NR, de Macario EC, Folds JD, Lane HC & Nakamura RM (eds) (1997) *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. American Society for Microbiology, Washington.
- Soni N, Sheldon j & Yentis S (1997) C reactive protein. *Care of the Critically Ill* 13,14-18.
- Vecchio TJ (1996) Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N. Engl. J. Med*. 274,1171-3.
- Vowells SJ, Selchsaria S, Malech HL, Shalit M & Fleisher TA (1995) Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J. Immunol. Methods* 178, 89-97.

❋ الأسئلة

1- أي من العينات التالية يجب إرسالها للاستقصاءات المناعية لدى احتمال الورم النقيي؟

أ ـ الدم المعامل بالهيبارين

ب ـ الدم المتخثر

ج ـ القشع

د ـ عصارة الصائم

هـ ـ البول

2- رتب هذه الاختبارات لكشف الأضداد حسب ازدياد الحساسية مبتدئاً بأقلها حساسية:

أ ـ مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم

ب ـ التراص الدموي

ج ـ المقايسة المناعية الشعاعية

د ـ التألق المناعي غير المباشر

هـ ـ الترسب المناعي

3- ما هي الطريقة الأسرع لقياس مستويات الجلوبولينات المناعية المصلية بشكل دقيق؟

أ ـ الرحلان الكهربائي المناعي

ب ـ قياس الكدر

ج ـ المقايسة المناعية الشعاعية

د ـ الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل

هـ ـ الانتشار المناعي الشعاعي

4- الطريقة المثلى لقياس الجلوبولين المناعي E النوعي للمستضد في المصل هي:

أ ـ الانتشار المناعي الشعاعي

ب ـ الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل
ج ـ التألق المناعي غير المباشر
د ـ الرحلان الكهربائي بالتيار العكسي
هـ ـ مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم

5- يمكن استعمال أغلب الأنسجة لكشف الأضداد مضادة النوى:
صحيح /خطأ

6- إن الأضداد مضادة النوى من نوع الجلوبولين المناعي M أكثر أهمية بشكل عام في الذئبة الحمامية المجموعية الفعالة من الأضداد من نوع الجلوبولين المناعي G:
صحيح / خطأ

7- إن تفاعل سلسلة البوليمراز هو طريقة للتضخيم المذهل للدنا:
صحيح / خطأ

8- أي من التالي هي اختبارات وظيفية للعدلات؟
أ ـ اختبار نتروبلوتترازولين
ب ـ تحول اللمفاويات
ج ـ قتل الجراثيم
د ـ الانجذاب الكيميائي

9- يمكن فصل اللمفاويات من الدم المتخثر لتعداد المجموعات الفرعية للمفاويات:
صحيح / خطأ

10- إن شريط M الذي يتحرك في الموضع β في الرحلان الكهربائي للبروتينات لا يمكن أن يكون لجلوبولينات مناعية شاذة:
صحيح / خطأ

الإجابات

الفصل الأول

1- أ

2- أ، ب، ج، د، هـ

3- خطأ: المستضدات غير المعتمدة على الخلايا التائية تحرض إنتاج الجلوبولين المناعي M النوعي

4- ج

5- خطأ

6- خطأ

7- ب، ج

8- ب، د

9- خطأ

10- أ ب، ج، د

11- أ، ج، د

12- د، هـ

13- خطأ

14- صحيح

15- خطأ: الطهاية هي تغطية المستضد بالضد و/ أو المتممة لجعل البلعمة أكثر فعالية

16- ب، ج

17- أ ، ب، ج

18- صحيح

19- صحيح

الفصل الثاني

1- أ، د، هـ
2- أ، د
3- أ ، د
4- صحيح
5- أ، ب، ج، د، هـ
6- صحيح
7- ب، ج، د
8- صحيح
9- أ، ب، ج، د، هـ
10- صحيح
11- ب، د، هـ
12- أ، ج
13- صحيح
14- ج، د

الفصل الثالث

1- خطأ
2- ث
3- ج، هـ
4- د، هـ
5- أ، ب، هـ
6- أ
7- ج
8- أ، ب، ج، د، هـ
9- خطأ
10- أ، ب، د، هـ
11- ب، د

الفصل الرابع

1- ب، ج، هـ
2- أ، ج، هـ
3- أ ، د
4- أ، ب، ج، د، هـ
5- أ، ج، د
6- ج، د
7- د
8- ج
9- أ، ب، ج، د
10- خطأ

الفصل الخامس

1- ب
2- ج، د
3- أ، ب، ج
4- أ، ب، د

الفصل السادس

1- د
2- خطأ
3- ج
4- خطأ
5- هـ
6- أ، هـ
7- ج
8- د
9- خطأ

10- خطأ

الفصل السابع

1- ب، ج، د، هـ
2- خطأ
3- أ، ب، د
4- صحيح
5- ب، ج، د
6- صحيح
7- أ، ب، د، هـ
8- خطأ
9- أ، د
10- خطأ
11- خطأ
12- صحيح
13- صحيح

الفصل الثامن

1- أ، هـ
2- خطأ
3- أ، ج، هـ
4- صحيح
5- أ، ج، د
6- صحيح
7- ب، ج، د، هـ
8- خطأ
9- صحيح
10- أ، ج، د، هـ

الفصل التاسع

1- أ، ب، هـ
2- ب
3- صحيح
4- خطأ
5- هـ
6- ج، د، هـ
7- أ ، ب، ج
8- ب، ج، هـ
9- ب
10- أ، د

الفصل العاشر

1- خطأ
2- خطأ
3- ج
4- ج، د
5- ب، ج، هـ
6- أ، ب، ج، د، هـ
7- أ، ب، د، هـ
8- خطأ
9- خطأ
10- صحيح

الفصل الحادي عشر

1- صحيح
2- ب ، ت

3- خطأ

4- صحيح

5- 1 ج، 2أ، 3د، 4ب

6- خطأ

7- د

8- أ، ب، د، هـ

9- ب، د

10- أ، ب

الفصل الثاني عشر

1- خطأ

2- د

3- صحيح

4- خطأ

5- أ ، ب ، ج ، د

6- خطأ

7- خطأ

8- صحيح

9- صحيح

10- خطأ

الفصل الثالث عشر

1- أ، ب، ج، د، هـ

2- خطأ

3- صحيح

4- أ، ج، هـ

5- خطأ

6- صحيح

7- صحيح

8- أ، د، هـ

9- صحيح

10- أ، ج، هـ

الفصل الرابع عشر

1- خطأ

2- صحيح

3- ج، هـ

4- خطأ

5- أ 2، ب 3، ج 1

6- أ، د

7- أ، ب، ج، هـ

8- أ، ج، هـ

9- ب، ج، د

10- ب، د

الفصل الخامس عشر

1- ث

2- ج، هـ

3- صحيح

4- أ

5- خطأ

6- أ ، ب

7- صحيح

8- صحيح

9- أ، ب، ج

10- خطأ

الفصل السادس عشر

1- أ ، ج
2- خطأ
3- ج ، هـ
4- صحيح
5- ب
6- ج
7- صحيح
8- خطأ
9- أ، ب، د
10- ج، د، هـ

الفصل السابع عشر

1- هـ
2- خطأ
3- هـ
4- أ ، ب ، ج ، د
5- خطأ
6- صحيح
7- خطأ
8- أ، ج

الفصل الثامن عشر

1- خطأ
2- ب، ج
3- خطأ
4- خطأ
5- ب، ج

6- خطأ

7- خطأ

8- خطأ

9- هـ

10- خطأ

الفصل التاسع عشر

1- ب، هـ

2- هـ، د، ب، ج، أ

3- ب

4- هـ

5- صحيح

6- خطأ

7- صحيح

8- أ، ج، د

9- خطأ

10- خطأ

المحتويات